

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	MALEATO DE ENALAPRIL 20 mg
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta
<b>Fortaleza:</b>	20 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 10 blísteres de PVC/AL con 10 comprimidos cada una.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	IMPORTADORA EXPORTADORA KIMO ANH CA., Caracas, Venezuela.
<b>Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	CSPC OUYI PHARMACEUTICAL CO., LTD, Shijiazhuang, China. Producto terminado
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	002-23D1
<b>Fecha de Inscripción:</b>	22 de febrero de 2023.
<b>Composición:</b>	
Cada tableta contiene:	
Maleato de enalapril	20,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	18 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

### Indicaciones terapéuticas:

Todos los grados de hipertensión esencial.

Hipertensión renovascular.

Todos los grados de insuficiencia cardíaca. En pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, el maleato de enalapril también está indicado para mejorar la supervivencia, retardar la progresión de la insuficiencia cardíaca y reducir la hospitalización por insuficiencia cardíaca.

La prevención de la insuficiencia cardíaca sintomática. En pacientes asintomáticos con disfunción ventricular izquierda, el maleato de enalapril está indicado para retardar el desarrollo de insuficiencia cardíaca sintomática y reducir la hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Prevención de eventos isquémicos coronarios en pacientes con disfunción ventricular izquierda.

Reducir la incidencia de infarto de miocardio.

Reducir la hospitalización por angina de pecho inestable.

**Contraindicaciones:**

Pacientes hipersensibles a cualquiera de los componentes del maleato de enalapril.  
Pacientes que hayan experimentado edema angioneurótico previo después del tratamiento con un inhibidor de la ECA.

Pacientes con angioedema hereditario o idiopático.

Embarazo.

**Precauciones:**

Los inhibidores de la ECA deben administrarse con precaución a pacientes con obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo.

Enalapril se debe usar con precaución en pacientes con anomalías hepáticas preexistentes y se debe realizar una prueba de función hepática basal antes de la administración del medicamento. Se debe realizar una estrecha vigilancia de la respuesta y los efectos metabólicos.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

**Angioedema:** Se ha informado angioedema de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe. En tales casos, se debe suspender el uso de enalapril y observar cuidadosamente a los pacientes hasta que desaparezca la inflamación. Cuando la inflamación se limitó a la cara y los labios, por lo general se resolvió sin tratamiento, aunque los antihistamínicos han sido útiles para aliviar los síntomas. La afectación de la lengua, la glotis o la laringe puede ser mortal y se debe instaurar de inmediato el tratamiento adecuado. El inicio del angioedema puede retrasarse durante semanas o meses. Los pacientes pueden tener múltiples episodios de angioedema con largos intervalos sin síntomas. El angioedema puede ocurrir con o sin urticaria. El angioedema puede ocurrir con mayor incidencia en pacientes de raza negra.

**Hipotensión:** La hipotensión excesiva es una posible consecuencia del uso de enalapril en pacientes con depleción grave de sal/volumen, p. aquellos tratados vigorosamente con diuréticos, o pacientes en diálisis. En pacientes con insuficiencia cardíaca, se ha observado hipotensión excesiva y puede estar asociada con oliguria y/o azotemia progresiva y raramente con insuficiencia renal aguda y/o muerte.

La terapia en tales pacientes debe iniciarse bajo estrecha supervisión médica y monitorearse durante las primeras dos semanas o siempre que se aumente la dosis de enalapril y/o diurético. Se pueden aplicar consideraciones similares a los pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular en quienes una caída excesiva de la presión arterial podría provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular. Si se produce hipotensión, se debe colocar al paciente en posición supina y, si es necesario, recibir una infusión intravenosa de solución salina. Una respuesta hipotensiva transitoria no es una contraindicación para dosis adicionales que normalmente pueden administrarse sin dificultad una vez que la presión arterial ha aumentado después de la expansión de volumen.

**Neutropenia/agranulocitosis:** debido a que se han producido casos de neutropenia y agranulocitosis en los que no se puede descartar una relación causal con enalapril, se debe considerar la monitorización hematológica periódica en pacientes con enfermedades que se sabe que afectan a la función de la médula ósea, p. disfunción renal, enfermedad vascular del colágeno y/o está tomando una terapia concomitante que se sabe que está asociada con depresión de la médula ósea.

**Hiperpotasemia:** Se ha observado potasio sérico elevado y en la mayoría de los casos se resolvió a pesar de continuar con la terapia. La hiperpotasemia fue motivo de interrupción del tratamiento en el 0,28 % de los pacientes hipertensos. Los factores de riesgo para el desarrollo de hiperpotasemia pueden incluir insuficiencia renal, diabetes

mellitus y el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio y/o sustitutos de la sal que contienen potasio.

**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 compensatoria de renina. Si se produce hipotensión y se cree que se debe a este mecanismo, puede corregirse mediante expansión de volumen.

**Tos:** Se ha notificado tos persistente no productiva en algunos pacientes en tratamiento con enalapril. La tos suele empeorar al acostarse y es más común en las mujeres. Esta tos puede desaparecer en algunos pacientes con el uso continuado o disminuir o desaparecer si se reduce la dosis. Si la tos persiste, se debe suspender el enalapril.

**Deterioro de la función renal:** En pacientes con insuficiencia cardíaca cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con enalapril puede estar asociado con oliguria y/o azotemia progresiva y rara vez con insuficiencia renal aguda y/o muerte.

En estudios de pacientes hipertensos con estenosis arterial renal unilateral o bilateral, se han observado aumentos en el nitrógeno ureico en sangre y en la creatinina sérica. Estos aumentos fueron casi siempre reversibles al suspender el enalapril o la terapia con diuréticos. Algún paciente hipertenso sin enfermedad vascular renal preexistente aparente también ha desarrollado tales aumentos. Puede ser necesario reducir la dosis de enalapril y/o suspender el diurético. La evaluación del paciente hipertenso debe incluir la evaluación de la función renal.

**Deterioro de la función hepática:** Hepatitis, ictericia (hepatocelular y/o colestásica), elevaciones de las enzimas hepáticas y/o bilirrubina sérica han ocurrido durante la terapia con enalapril. Si el paciente experimenta algún síntoma inexplicable, especialmente durante las primeras semanas o meses de tratamiento, se recomienda realizar una serie completa de pruebas de función hepática.

### **Efectos indeseables:**

Enalapril es generalmente bien tolerado y la mayoría de los efectos adversos han sido leves y transitorios y no han requerido la suspensión del tratamiento.

Las reacciones adversas más graves en los estudios controlados fueron angioedema (0,2 %), hipotensión (2,3 %) e insuficiencia renal (0,2 %).

Las experiencias adversas más frecuentes en los estudios controlados fueron dolor de cabeza (4,8 %), mareos (4,6 %) y fatiga (2,8 %). Se requirió la interrupción de la terapia en el 6,0% de los pacientes. Otras reacciones adversas que ocurrieron en más del 1% de los pacientes son diarrea (1,6%), exantema (1,5%), tos (1,3%), náuseas (1,3%) y efectos ortostáticos (1,3%).

Los efectos adversos que ocurrieron en el 0,5-1,0 % de los pacientes en estudios controlados se enumeran a continuación y dentro de cada categoría están en orden de gravedad decreciente:

**Cardiovascular:** infarto de miocardio o accidente cerebrovascular (posiblemente secundario a hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo), síncope, hipotensión ortostática, palpitaciones, dolor torácico, alteraciones del ritmo, angina de pecho, fenómeno de Raynaud.

**Gastrointestinales:** Íleo, pancreatitis, hepatitis o ictericia colestásica, dolor abdominal, vómitos, dispepsia. Estreñimiento, anorexia, estomatitis.

**Sistema nervioso/psiquiátrico:** Depresión, confusión, somnolencia, insomnio, nerviosismo, parestesia, vértigo, alteración del sueño.

Renales: Insuficiencia renal, oliguria, disfunción renal.

Respiratorio: broncoespasmo/asma, disnea, rinorrea, dolor de garganta, ronquera.

**Posología y modo de administración:**

La absorción de enalapril no se ve afectada por los alimentos, por lo que las tabletas pueden tomarse antes, durante o después de las comidas.

Hipertensión esencial:

La dosis inicial es de 5 mg administrados una vez al día. La dosis habitual de mantenimiento es de 20 mg una vez al día, pero la dosis debe ajustarse según la respuesta. La dosis diaria máxima es de 40 mg.

Hipertensión renovascular:

Dado que la presión arterial y la función renal en estos pacientes pueden ser especialmente sensibles a la inhibición de la ECA, el tratamiento debe iniciarse con una dosis inicial de 2,5 mg a 5 mg. A partir de entonces, la dosis se ajusta de acuerdo con las necesidades del paciente. La mayoría de los pacientes se estabilizan con una dosis de mantenimiento de 20 mg tomados una vez al día. Para pacientes que han sido tratados recientemente con diuréticos, se recomienda precaución.

Terapia concomitante con diuréticos en hipertensión:

Puede ocurrir hipotensión sintomática luego de la dosis inicial de enalapril. Esto es más probable en pacientes que están siendo tratados actualmente con diuréticos. Se recomienda precaución ya que estos pacientes pueden tener depleción de volumen o sal. El tratamiento con diuréticos debe interrumpirse 2-3 días antes del inicio del tratamiento con enalapril. Si esto no es posible, la dosis inicial de enalapril debe ser baja (2,5 mg) para determinar el efecto inicial sobre la presión arterial. Luego se debe ajustar la dosis de acuerdo con las necesidades del paciente.

Insuficiencia cardíaca/disfunción ventricular izquierda asintomática:

La dosis inicial es de 2,5 mg y debe administrarse bajo estrecha supervisión médica para determinar el efecto inicial sobre la presión arterial. Enalapril se puede utilizar en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca sintomática, normalmente con diuréticos y, cuando corresponda, con digitálicos. En ausencia o después de un tratamiento eficaz de la hipotensión sintomática tras el inicio del tratamiento con enalapril en la insuficiencia cardíaca, la dosis debe aumentarse gradualmente hasta la dosis habitual de mantenimiento de 20 mg. Esto se puede administrar en una sola dosis o en dos dosis divididas, según lo tolere el paciente. Esta titulación de la dosis se puede realizar durante un período de 2 a 4 semanas, o más rápidamente si lo indica la presencia de signos y síntomas residuales de insuficiencia cardíaca. En pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, este régimen de dosificación fue eficaz para reducir la mortalidad. Se debe controlar de cerca la presión arterial y la función renal tanto antes como después de iniciar el tratamiento con enalapril, ya que se han notificado casos de hipotensión y (más raramente) insuficiencia renal consiguiente.

En pacientes tratados con diuréticos, la dosis de diurético debe reducirse si es posible antes de comenzar el tratamiento con enalapril. La aparición de hipotensión después de la dosis inicial de enalapril no implica que la hipotensión vaya a reaparecer durante el tratamiento crónico con enalapril y no excluye el uso continuado del medicamento. También se debe controlar el potasio sérico.

Posología en insuficiencia renal:

Generalmente se deben prolongar los intervalos entre las administraciones de enalapril y/o disminuir la dosis.

	Aclaramiento de creatinina ML/min	Dosis Inicial Mg/día
Deterioro leve	30 - 80 mL/min	5mg
Deterioro moderado	10 - 30 mL/min	2.5mg
Deterioro severo (Normalmente estos pacientes estarán en diálisis) *	≤10 mL/min	2,5 mg el día de la diálisis **

\* Ver Advertencias y Precauciones

\*\* El enalaprilato es dializable. La dosis en los días sin diálisis debe ajustarse según la respuesta de la presión arterial.

Uso pediátrico: Enalapril no ha sido estudiado en niños.

Uso en ancianos: Generalmente se recomiendan dosis reducidas o intervalos de dosificación más prolongados.

#### **Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Los pacientes que toman diuréticos, especialmente cuando la terapia con diuréticos se inició recientemente, pueden experimentar una reducción excesiva de la presión arterial después de iniciar la terapia con enalapril. La posibilidad de efectos hipotensores puede minimizarse ya sea suspendiendo el diurético o aumentando la ingesta de sal antes de iniciar el tratamiento con enalapril. Si es necesario continuar con el diurético, se recomienda supervisión médica durante al menos una hora después de la dosis inicial de enalapril.

Agentes que causan la liberación de renina:

Los efectos antihipertensivos de enalapril aumentan con los antihipertensivos que provocan la liberación de renina, p. diuréticos

Otros agentes cardiovasculares:

Enalapril se ha utilizado concomitantemente con bloqueadores beta-adrenérgicos, metildopa, nitratos, bloqueadores de calcio, hidralazina y prazosina sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas.

Agentes que aumentan el potasio sérico:

Enalapril puede aumentar la pérdida de potasio causada por los diuréticos de tipo tiazídico. Diuréticos ahorradores de potasio, p. la espironolactona, el triamtereno o la amilorida, los suplementos de potasio o los sustitutos de la sal de potasio pueden provocar aumentos significativos del potasio sérico. Si es necesario usar estos agentes concomitantemente con enalapril, deben usarse con precaución y monitorearse el potasio sérico.

Litio sérico:

El aclaramiento de litio puede reducirse. Los niveles séricos de litio deben controlarse cuidadosamente si se van a administrar sales de litio.

AINE:

En algunos pacientes con función renal comprometida, la coadministración de AINE y enalapril puede resultar en un mayor deterioro de la función renal. Estos efectos suelen ser reversibles.

### **Uso en embarazo y lactancia:**

Embarazo: Categoría D.

Si se produce un embarazo, se debe interrumpir el tratamiento con enalapril y comenzar un tratamiento alternativo. Todos los inhibidores de la ECA pueden causar morbilidad y mortalidad fetal y neonatal cuando se administran a mujeres embarazadas en el segundo y tercer trimestre, lo que incluye hipotensión, insuficiencia renal, hiperpotasemia y/o hipoplasia craneal en el recién nacido. Se ha producido oligohidramnios materno y puede provocar contracturas de las extremidades fetales, deformaciones craneofaciales y desarrollo pulmonar hipoplásico. También se han informado prematuridad y conducto arterioso permeable, aunque no está claro si estos casos se debieron a la exposición al inhibidor de la ECA. Estos efectos adversos para el embrión y el feto no parecen haber resultado de la exposición a la ACE durante el primer trimestre del embarazo.

Los lactantes cuyas madres hayan tomado enalapril deben ser observados de cerca por hipotensión, oliguria e hiperpotasemia. Enalapril atraviesa la placenta y ha sido eliminado de la circulación neonatal por diálisis peritoneal con algún beneficio clínico y, en teoría, puede eliminarse mediante exanguinotransfusión. El enalapril y el enalaprilato se excretan en la leche materna. Debido a la falta de conocimiento de los efectos del enalapril en los recién nacidos, las madres lactantes no deben usar enalapril.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

La respuesta individual puede variar. Ciertos efectos adversos que se han informado con el uso de enalapril pueden afectar la capacidad de algunos pacientes para conducir u operar maquinaria.

### **Sobredosis:**

Los síntomas más probables de sobredosis son hipotensión que comienza unas 6 horas después de la ingestión, concomitante con bloqueo del sistema renina-angiotensina y estupor. El tratamiento recomendado para la sobredosis es i.v. infusión de solución salina normal. La infusión de angiotensina II puede ser beneficiosa. Si la ingestión es reciente induzca la emesis. El enalaprilato puede eliminarse de la circulación general mediante hemodiálisis.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: C09AA02

Grupo farmacoterapéutico: Sistema cardiovascular; Agentes que actúan sobre el sistema renina angiotensina; Inhibidores de la ECA, monodrogas.

Los comprimidos de enalapril contienen la sal de maleato de enalapril, un derivado de dos aminoácidos; L-alanina y L-prolina. La enzima convertidora de angiotensina (ECA) es una peptidil dipeptidasa que cataliza la conversión de angiotensina I en la sustancia presora angiotensina II. Después de la absorción, los comprimidos de enalapril se hidrolizan a enalaprilato, que inhibe la ECA. La inhibición de la ECA produce una disminución de la actividad de la renina plasmática (debido a la eliminación de la retroalimentación negativa de la liberación de renina) y una disminución de la secreción de aldosterona. La ECA es idéntica a la cinasa II, por lo que el uso de inhibidores de la ECA puede bloquear la degradación de la bradicinina, un potente péptido vasodepresor. El posible papel de este mecanismo en los efectos terapéuticos de enalapril aún no ha sido dilucidado.

Mecanismo de acción:

Aunque se cree que el mecanismo a través del cual Enalapril 10 mg comprimidos reduce la presión arterial es principalmente la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que juega un papel importante en la regulación de la presión arterial, Enalapril 10 mg comprimidos es antihipertensivo incluso en pacientes con hipertensión con renina baja. Efectos farmacodinámicos La administración de Enalapril 10 mg comprimidos a pacientes con hipertensión produce una reducción de la presión arterial tanto en decúbito supino como de pie sin un aumento significativo de la frecuencia cardíaca. La hipotensión postural sintomática es infrecuente. En algunos pacientes, el desarrollo de una reducción óptima de la presión arterial puede requerir varias semanas de tratamiento. La retirada brusca de Enalapril 10 mg comprimidos no se ha asociado con un aumento rápido de la presión arterial. La inhibición efectiva de la actividad de la ECA generalmente ocurre de 2 a 4 horas después de la administración oral de una dosis individual de enalapril. El inicio de la actividad antihipertensiva generalmente se observó en una hora, con una reducción máxima de la presión arterial alcanzada entre 4 y 6 horas después de la administración. La duración del efecto está relacionada con la dosis. Sin embargo, a las dosis recomendadas, se ha demostrado que los efectos antihipertensivos y hemodinámicos se mantienen durante al menos 24 horas. En estudios hemodinámicos en pacientes con hipertensión esencial, la reducción de la presión arterial se acompañó de una reducción de la resistencia arterial periférica con un aumento del gasto cardíaco y poco o ningún cambio en la frecuencia cardíaca. Después de la administración de Enalapril 10 mg comprimidos, hubo un aumento en el flujo sanguíneo renal; la tasa de filtración glomerular no se modificó. No hubo evidencia de retención de sodio o agua. Sin embargo, en pacientes con bajas tasas de filtración glomerular antes del tratamiento, las tasas generalmente aumentaron. En estudios clínicos a corto plazo en pacientes diabéticos y no diabéticos con enfermedad renal, disminución de la albuminuria y excreción urinaria de IgG y proteína urinaria total fueron vistos después de la administración de enalapril.

Cuando se administra junto con diuréticos de tipo tiazídico, los efectos reductores de la presión arterial de Enalapril 10 mg comprimidos son al menos aditivos. Enalapril 10 mg comprimidos puede reducir o prevenir el desarrollo de hipopotasemia inducida por tiazidas

En pacientes con insuficiencia cardíaca en tratamiento con digitálicos y diuréticos, el tratamiento con Enalapril oral o inyectable 10 mg comprimidos se asoció con una disminución de la resistencia periférica y de la presión arterial. El gasto cardíaco aumentó, mientras que la frecuencia cardíaca (generalmente elevada en pacientes con insuficiencia cardíaca) disminuyó.

También se redujo la presión de enclavamiento de los capilares pulmonares. La tolerancia al ejercicio y la gravedad de la insuficiencia cardíaca, según lo medido por los criterios de la New York Heart Association, mejoraron. Estas acciones continuaron durante la terapia crónica. En pacientes con insuficiencia cardíaca de leve a moderada, enalapril retardó la dilatación/agrandamiento cardíaco progresivo y la insuficiencia, como se evidencia por la reducción de los volúmenes sistólico y diastólico final del ventrículo izquierdo y la mejora de la fracción de eyección.

Bloqueo dual del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA):

Dos grandes ensayos controlados y aleatorizados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han examinado el uso de la combinación de un inhibidor de la ECA con un bloqueador del receptor de la angiotensina II. ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada de evidencia de daño de órganos diana. VA NEPHRON D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética. Estos estudios no han mostrado ningún efecto beneficioso significativo sobre los resultados renales y/o cardiovasculares y la mortalidad, mientras que se observó un mayor riesgo de hiperpotasemia, lesión renal aguda y/o hipotensión en comparación con la monoterapia.

Dadas sus propiedades farmacodinámicas similares, estos resultados también son relevantes para otros inhibidores de la ECA y bloqueadores de los receptores de la angiotensina II. Por lo tanto, los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II no deben utilizarse de forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética. ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para probar el beneficio de agregar aliskiren a una terapia estándar de un inhibidor de la ECA o un bloqueador del receptor de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se terminó antes de tiempo debido a un mayor riesgo de resultados adversos. Muerte cardiovascular y los accidentes cerebrovasculares fueron numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskiren que en el grupo de placebo y los eventos adversos y los eventos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) se informaron con mayor frecuencia en el grupo de aliskiren que en el grupo de placebo.

#### Eficacia clínica y seguridad:

Un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (ensayo SOLVD Prevention) examinó una población con disfunción ventricular izquierda asintomática (FEVI <35%). 4228 pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo (n=2117) o enalapril (n=2111). En el grupo placebo, 818 pacientes sufrieron insuficiencia cardíaca o fallecieron (38,6 %) frente a 630 en el grupo de enalapril (29,8 %) (reducción del riesgo: 29 %; IC 95 %; 2136 %; p<0,001). 518 pacientes en el grupo de placebo (24,5 %) y 434 en el grupo de enalapril (20,6 %) fallecieron o fueron hospitalizados por insuficiencia cardíaca nueva o que empeoraba (reducción del riesgo 20 %; IC del 95 %; 930 %; p<0,001). Un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (ensayo de tratamiento SOLVD) examinó una población con insuficiencia cardíaca congestiva sintomática debido a disfunción sistólica (fracción de eyección <35%). Se asignó aleatoriamente a 2569 pacientes que recibían tratamiento convencional para la insuficiencia cardíaca para recibir placebo (n=1284) o enalapril (n=1285). Hubo 510 muertes en el grupo de placebo (39,7 %) en comparación con 452 en el grupo de enalapril (35,2 %) (reducción del riesgo, 16 %; IC del 95 %, 526 %; p=0,0036). Hubo 461 muertes cardiovasculares en el grupo placebo frente a 399 en el grupo enalapril (reducción del riesgo 18%, IC 95%, 628%, p<0,002), principalmente debido a una disminución de las muertes por insuficiencia cardíaca progresiva (251 en el grupo placebo vs 209 en el grupo enalapril, reducción del riesgo 22%, IC 95%, 635%). Menos pacientes fallecieron o fueron hospitalizados por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (736 en el grupo placebo y 613 en el grupo enalapril; reducción del riesgo, 26 %; IC 95 %, 1834 %; p<0,0001). En general, en el estudio SOLVD, en pacientes con disfunción ventricular izquierda, los comprimidos de 10 mg de enalapril redujeron el riesgo de infarto de miocardio en un 23 % (IC del 95 %, 1134 %; p<0,001) y redujeron el riesgo de hospitalización por angina de pecho inestable en un 20 % (IC del 95 %, 929 %; p<0,001).

#### Población pediátrica:

Hay experiencia limitada del uso en pacientes pediátricos hipertensos > 6 años. 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 una tasa de filtración glomerular  $>30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, los pacientes que pesaban <50 kg recibieron 0,625, 2,5 o 20 mg de enalapril al día y los pacientes que pesaban  $\geq 50$  kg recibieron 1,25, 5 o 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 dependiente de la dosis de enalapril fue constante en todos los subgrupos (edad, estadio de Tanner, género, raza). Sin embargo, las dosis más bajas estudiadas, 0,625 mg y 1,25 mg, correspondientes a un promedio de 0,02 mg/kg una vez al día, no parecieron ofrecer una eficacia antihipertensiva constante. La dosis máxima estudiada fue de 0,58 mg/kg (hasta 40 mg) una vez al día. El perfil de experiencias adversas para pacientes pediátricos no es diferente al observado en pacientes adultos.

## **Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

### **Absorción:**

El enalapril se absorbe rápidamente y las concentraciones séricas máximas se alcanzan en el plazo de una hora. Basándose en la recuperación en orina, la fracción de enalapril que se absorbe de las tabletas de Enalapril es de aproximadamente 60%. Después de la absorción, el enalapril oral se hidroliza rápida y extensamente a enalaprilato. Las concentraciones séricas máximas de enalaprilato ocurren de 3 a 4 horas después de una dosis oral de tabletas de Enalapril. La excreción de Enalapril comprimidos es principalmente renal. Los componentes principales en la orina son enalaprilato, que representa alrededor del 40% de la dosis y enalapril intacto. En sujetos con función renal normal, las concentraciones séricas de enalaprilato en el estado estacionario se alcanzaron al cuarto día de administración. La vida media efectiva para la acumulación de enalaprilato luego de dosis múltiples de tabletas de Enalapril es de 11 horas. Sin embargo, puede producirse acumulación en pacientes con insuficiencia renal grave, y la dosis de enalapril debe ajustarse en consecuencia. La absorción de Enalapril no se ve afectada por la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal. El grado de absorción e hidrólisis de enalapril es similar para las distintas dosis en el rango terapéutico recomendado.

### **Distribución:**

En el rango de concentraciones que son terapéuticamente relevantes, la unión de enalapril a la proteína plasmática humana no supera el 60 %. Biotransformación Excepto por la conversión a enalaprilato, no hay evidencia de un metabolismo significativo de enalapril.

### **Eliminación:**

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

### **Insuficiencia renal:**

La eliminación de enalapril y enalaprilato aumenta en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina 40-60 ml/min), el AUC de enalapril en el estado estacionario fue aproximadamente dos veces mayor que en pacientes con función renal normal después de la administración de 5 mg una vez al día. En insuficiencia renal grave (creatinina aclaramiento  $\leq 30$  ml/min), el AUC aumentó aproximadamente 8 veces. La vida media efectiva de enalapril después de dosis múltiples de maleato de enalapril se prolonga en este nivel de insuficiencia renal y se retrasa el tiempo hasta el estado de equilibrio. Enalapril puede eliminarse de la circulación general mediante hemodiálisis. El aclaramiento en diálisis es de 62ml/min.

### **Niños y adolescentes:**

Se realizó un estudio farmacocinético de dosis múltiples en 40 pacientes pediátricos hipertensos, hombres y mujeres, de 2 meses a  $\leq 16$  años, luego de la administración oral diaria de 0,07 a 0,14 mg/kg de maleato de enalapril. No hubo diferencias importantes en la farmacocinética de enalapril en niños en comparación con los datos históricos en adultos. Los datos indican un aumento en el AUC (normalizado a la dosis por peso corporal) con el aumento de la edad; sin embargo, no se observa un aumento en el AUC cuando los datos se normalizan por área de superficie corporal. En estado estacionario, la vida media efectiva media para la acumulación de enalapril fue de 14 horas.

### **Lactancia:**

Después de una dosis oral única de 20 mg en cinco mujeres posparto, el nivel máximo promedio de enalapril en la leche fue de 1,7  $\mu\text{g/L}$  (rango de 0,54 a 5,9  $\mu\text{g/L}$ ) de 4 a 6 horas después de la dosis. El nivel máximo medio de enalaprilato fue de 1,7  $\mu\text{g/l}$  (rango de 1,2 a

2,3 µg/l); picos ocurrieron en varios momentos durante el período de 24 horas. Utilizando los datos del nivel máximo de leche, la ingesta máxima estimada de un lactante alimentado exclusivamente con leche materna sería de aproximadamente el 0,16 % de la dosis materna ajustada al peso. Una mujer que había estado tomando 10 mg diarios de enalapril por vía oral durante 11 meses tuvo niveles máximos de enalapril en leche de 2 µg/l 4 horas después de una dosis y niveles máximos de enalaprilato de 0,75 µg/l aproximadamente 9 horas después de la dosis. La cantidad total de enalapril y enalaprilato medidos en la leche durante el período de 24 horas fue de 1,44 µg/L y 0,63 µg/L de leche, respectivamente. Los niveles de enalaprilato en la leche fueron indetectables (<0,2 µg/L) 4 horas después de una dosis única de 5 mg de enalapril en una madre y 10 mg en dos madres; no se determinaron los niveles de enalapril.

Datos preclínicos sobre seguridad:

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Los estudios de toxicidad reproductiva sugieren que enalapril no tiene efectos sobre la fertilidad y el desempeño reproductivo en ratas y no es teratogénico. En un estudio en el que se dosificó a ratas hembra antes del apareamiento durante la gestación, se produjo una mayor incidencia de muertes de crías de rata durante la lactancia. Se ha demostrado que el compuesto atraviesa la placenta y se secreta en la leche. Se ha demostrado que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, como clase, son fetotóxicos (causando lesiones y/o la muerte del feto) cuando se administran en el segundo o tercer trimestre

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación / revisión del texto:** 23 de febrero de 2023.