

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	ENALAPRIL (Maleato de enalapril)
Forma farmacéutica:	Tableta
Fortaleza:	20 mg
Presentación:	Estuche por 3 blísteres de PVC/AL con 10 tabletas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	LABORATE PHARMACEUTICALS INDIA LIMITED, Paonta Sahib, India.
Fabricante, país:	LABORATE PHARMACEUTICALS INDIA LIMITED, Paonta Sahib, India.
Número de Registro Sanitario:	M-20-077-C09
Fecha de Inscripción:	15 de octubre de 2020
Composición:	
Cada tableta contiene:	
Maleato de enalapril*	20,0 mg
* Se añade un exceso del 5%	
Lactosa monohidratada	127, 240 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de la Hipertensión.

Tratamiento de Insuficiencia cardíaca sintomática.

Prevención del infarto sintomático en pacientes con Disfunción ventricular izquierda asintomática (fracción de eyección ≤ 35 %).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al enalapril o a cualquiera de los excipientes o a cualquier inhibidor de la ECA.

Historia de angioedema asociado con tratamiento anterior con inhibidor de la ECA.

Angioedema hereditario o idiopático.

Segundo y tercer trimestre de embarazo.

El uso concomitante de Enalapril tabletas con productos que contienen aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (FRG < 60 ml/min/1,73 m²).

Intolerancia a la lactosa.

Precauciones:

La evaluación del paciente debe incluir la valoración de la función renal antes de comenzar la terapia y donde sea apropiado, durante el tratamiento.

Hipotensión arterial sintomática:

Los síntomas de hipotensión han sido raros en pacientes con hipertensión no complicada tratados con enalapril. 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, diarrea o vómito. En estos pacientes el tratamiento debe iniciarse bajo estricta vigilancia médica y el paciente debe seguirse estrechamente siempre que se ajuste la dosis de Enalapril y/o del diurético.

Consideraciones similares pueden aplicarse 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, debe colocarse al paciente en decúbito y, si es necesario, se le debe administrar solución salina isotónica por vía intravenosa.

Deterioro de la función renal:

Debe actuarse con precaución cuando se usa este medicamento en pacientes con insuficiencia renal.

Uso en niños:

La experiencia de seguridad y eficacia de Enalapril es limitada en pacientes pediátricos hipertensos mayores de 6 años, pero no hay experiencia en otras indicaciones. Se dispone de datos farmacocinéticos limitados en niños por encima de 2 años. El Enalapril tabletas no se recomienda en niños, en otras indicaciones que en hipertensión.

Debido a que no se dispone de datos, no se recomienda en neonatos y en pacientes pediátricos con filtración glomerular $< 30 \text{ ml/min } 1,73 \text{ m}^2$.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Hipersensibilidad/edema angioneurótico:

Se han reportado casos raros de edema angioneurótico de la cara, las extremidades, los labios, la lengua, la glotis y/o la laringe en pacientes tratados con Enalapril tabletas, lo cual puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento.

Reacciones anafilactoides durante la desensibilización a himenópteros:

En situaciones menos frecuentes, los 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.

Pacientes en hemodiálisis:

Se han reportado reacciones anafilácticas en pacientes dializados con membranas de alto flujo y tratados concomitantemente con un inhibidor de la ECA.

Tos:

Con el uso de Enalapril maleato tabletas, puede ocurrir tos seca, persistente y cesa al suspender el tratamiento.

General:

Los pacientes con estenosis aórtica o con obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo no deben tratarse con Enalapril tabletas.

Lactosa:

Enalapril tabletas contiene lactosa y por tal motivo no debe usarse en pacientes con problemas hereditarios raros de la intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción glucosa-galactosa. Contiene menos de 200 mg de lactosa por tableta.

Efectos indeseables:

Con tratamiento de Enalapril maleato tabletas se han reportado casos graves de hipotensión e insuficiencia renal.

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas fueron mareo y cefalea. Se observaron otros efectos adversos como hipotensión, hipotensión ortostática, síncope, náusea, diarrea, calambres musculares, erupción cutánea, tos, disfunción renal, insuficiencia renal y oliguria.

Cardiovasculares: Infarto del miocardio o accidente cerebrovascular, posiblemente secundarios a hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo, dolor en el pecho, palpitaciones, trastornos del ritmo cardíaco y angina de pecho.

Gastrointestinales: Íleo, pancreatitis, insuficiencia hepática, hepatitis tanto hepatocelular como colestática, ictericia, dolor abdominal, vómito, dispepsia, estreñimiento, anorexia y estomatitis.

Sistema nervioso/psiquiátrico: Depresión, confusión, somnolencia, insomnio, nerviosismo, parestesias y vértigo.

Respiratorios: Infiltrados pulmonares, broncospasmo, asma, disnea, rinorrea, dolor de garganta y ronquera.

Cutáneos: Diaforesis, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pénfigo, prurito, urticaria y alopecia.

Otros: Impotencia, rubefacción, disgeusia, tinnitus, glositis y visión borrosa.

Posología y modo de administración:

Vía de administración: Oral.

Hipertensión

Adultos: Inicialmente 5 mg una vez al día, puede requerirse una dosis inicial más baja cuando se usa en adición a diuréticos o en insuficiencia renal; la dosis de mantenimiento diaria es de 20 mg ; máximo 40 mg por día.

Insuficiencia cardíaca:

Adulto (bajo estrecha supervisión médica): Inicialmente 2,5 mg una vez al día. Si se tolera, se incrementa a 10 - 20 mg dos veces al día, la dosis deben incrementarse gradualmente en 2 a 4 semanas.

Prevención del infarto sintomático en pacientes con disfunción ventricular izquierda asintomática:

Adulto (bajo estrecha supervisión médica): Inicialmente 2,5 mg una vez al día. Si se tolera, se incrementa a 10 - 20 mg dos veces al día, la dosis deben incrementarse gradualmente en 2 a 4 semanas.

Ajuste de la dosis en pacientes hipertensos con insuficiencia renal:

Se recomienda la dosis usual de enalapril para pacientes con un aclaramiento de creatinina de más de 30 ml/min (creatinina sérica aproximadamente hasta 3 mg/dl). Para pacientes con un aclaramiento de creatinina menor o igual a 30 ml/min (creatinina sérica mayor o igual a 3 mg/dl), la primera dosis es de 2,5 mg diariamente. La dosis puede valorarse algo hasta que se controle la presión arterial o a un máximo de 40 mg diariamente.

Ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia cardíaca y renal o hiponatremia:

En pacientes con insuficiencia cardíaca que tienen hiponatremia (sodio sérico menos de 130 mE/l) o con creatinina sérica mayor de 1,6 mg/dl, el tratamiento debe iniciarse con 2,5 mg, diarios, bajo estrecha supervisión médica, La dosis se incrementará en 2,5 mg, después en 5 mg y más alta, si es necesario, generalmente a intervalos de 4 días o más, si al momento del ajuste de la dosis no hay hipotensión excesiva o deterioro significativo de la función renal. La dosis máxima diaria es de 40 mg.

Pacientes pediátricos hipertensos: La dosis inicial usual recomendada es de 0,08 mg/kg (hasta 5 mg), una vez al día. Debe hacerse el ajuste de la dosis, de acuerdo a la respuesta de la presión arterial. Las dosis por encima de 0,58 mg/kg (o por más de 40 mg) no se han estudiado en pacientes pediátricos. Debido a que no se dispone de datos, no se recomienda el uso de Enalapril Maleato tabletas en neonatos y en pacientes pediátricos con velocidad de filtración glomerular de menos de 30 ml/min/1,73 m².

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción.

Tratamiento hipotensor:

La combinación de Enalapril con otros medicamentos hipotensores puede incrementar el efecto hipotensor, especialmente con diuréticos.

La combinación de Enalapril con agentes bloqueadores β -adrenérgicos y metildopa o bloqueadores del canal de calcio potencia los efectos hipotensores del enalapril. Los agentes bloqueadores ganglionares o bloqueadores adrenérgicos, combinados con enalapril tabletas, deben administrarse sólo con observación cuidadosa del paciente. Debido a la falta de experiencia, no se recomienda el tratamiento concomitante de enalapril tabletas con antagonistas de calcio.

Litio sérico:

Puede reducirse la eliminación del litio. Por lo tanto, deben compararse cuidadosamente los niveles de litio del suero, si se van administrar sales de litio.

Potasio sérico:

Los factores de riesgo para el desarrollo de hiperkalemia incluyen insuficiencia renal, diabetes mellitus y el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (como espironolactona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sales de reemplazo que contienen potasio. Si se considera apropiado el uso concomitante de los agentes antes mencionados, deben usarse con precaución y con el monitoreo frecuente del potasio sérico.

Doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS).

Los datos de estudios clínicos muestran que el doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) por el uso concomitante de inhibidores de la ECA, bloqueadores del receptor de angiotensina II o aliskiren se asocia con una alta frecuencia de eventos adversos tales como hipotensión, hiperkalemia y disminución de la función renal (incluyendo fallo renal agudo), comparado con el uso de un solo agente de acción RAAS.

Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio:

Los inhibidores de ECA atenúan la pérdida de potasio inducida por el diurético. Los diuréticos ahorradores de potasio (como espironolactona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contenga potasio puede aumentar considerablemente el potasio sérico, particularmente en pacientes con deterioro de la función renal.

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

Si se indica el uso concomitante debido a hipokalemia demostrada, debe hacerse con precaución y vigilando con frecuencia el potasio sérico.

Otros:

El uso concomitante con ciertos medicamentos anestésicos, antidepresivos tricíclicos y antiespasmódicos con Enalapril puede causar hipotensión postural. La administración concomitante con alopurinol, citostáticos o agentes inmunosupresores, corticoides sistémicos o procainamida con enalapril pueden incrementar el riesgo de leucopenia. La administración concomitante con ciclosporina incrementa el riesgo de hiperkalemia. El efecto hipotensor puede disminuirse o abolirse si se usa concomitantemente con un antiinflamatorio no esteroideo. Debido a que los simpaticomiméticos pueden reducir los efectos hipotensores del enalapril tabletas, debe realizarse el monitoreo cuidadoso de los efectos deseados. El alcohol aumenta el efecto hipotensor administrado concomitantemente con enalapril tabletas.

Uso en Embarazo y lactancia

Se conoce que la exposición al tratamiento con inhibidor de la ECA durante el segundo y tercer trimestres de embarazo induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión e hiperkalemia). Ha ocurrido oligohidramnios materna, presumiblemente representando disminución de la función renal en el feto, asociado a contracturas de extremidades inferiores, deformidades cráneo-faciales y desarrollo hipoplásico del pulmón. Se recomienda chequeo por ultrasonido de la función renal y cráneo cuando ha ocurrido exposición al inhibidor de la ECA en el segundo trimestre del embarazo. Los bebés cuyas madres han tomado inhibidores de la ECA deben observarse estrictamente por hipotensión.

Lactancia:

Limitados datos farmacocinéticos demuestran muy bajas concentraciones en la leche materna. Aunque esas concentraciones vistas no tengan relevancia clínica, no se recomienda el uso de enalapril en la lactancia, para neonatos prematuros y para las primeras semanas después del parto debido al riesgo potencial de hipotensión o efectos renales o cardiovasculares y debido a que no hay suficiente experiencia clínica. Debe considerarse, en el caso de un bebé mayor, el uso del enalapril en la madre durante la lactancia, si es necesario para la madre y se observa el niño por cualquier reacción adversa.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

Debe tenerse en cuenta cuando se conduce u operan maquinarias, ya que pueden ocurrir mareos o fatiga ocasionalmente.

Sobredosis:

Se dispone de datos limitados en cuanto a la sobredosis en humanos. La manifestación más probable de sobredosificación sería la hipotensión, comenzando como 6 horas después de las tabletas, concomitante con bloqueo del sistema angiotensina-renina-aldosterona y estupor.

Los síntomas asociados con sobredosis por inhibidores de la ECA pueden incluir shock circulatorio, trastornos de electrolitos, fallo renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareos, ansiedad y tos.

Se han reportado niveles de enalapriato sérico de 100 a 200 veces mayor que lo usual después de la ingestión de 300 mg y 400 mg de enalapril, respectivamente.

Tratamiento de la sobredosis:

El tratamiento recomendado de la sobredosis es la infusión intravenosa de solución salina normal. Si ocurre hipotensión, debe ponerse al paciente en posición de shock. Si está

disponible, puede también considerarse el tratamiento con infusión de angiotensina II y/o catecholaminas intravenosa. Si la ingestión es reciente, tome medidas dirigidas a la eliminación del enalapril maleato (ej.: emesis, lavado gástrico, administración de absorbentes y sulfato de sodio). El enalaprilato puede eliminarse de la circulación general por hemodiálisis.

Propiedades farmacodinámicas.

ATC: C09AA02

Grupo farmacoterapéutico: C - Sistema cardiovascular, C09 – Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, C09A Inhibidores de la ECA, monodrogas, C09AA – Inhibidores de la ECA, monodrogas.

El maleato de enalapril contiene la sal maleato del enalapril, un derivado de dos aminoácidos: L-alanina y L-prolina.

La enzima convertidora de la angiotensina (E.C.A.) es un peptidil dipeptidasa, el cual cataliza la conversión de angiotensina I en la sustancia precursora angiotensina II. Después de la absorción, el Enalapril tableta se hidroliza a Enalaprilato, el cual inhibe la ECA. Esta inhibición resulta en la disminución de la actividad de la renina plasmática (debido a la eliminación de la retroalimentación de la liberación de renina) y a la disminución de la secreción de aldosterona.

La ECA es idéntica a la quinasa II, el uso de inhibidores de la ECA pueden bloquear la degradación de braquinina, un péptido vasodestructor potente. Todavía no se ha elucidado el posible rol de este mecanismo en los efectos terapéuticos del enalapril.

Mecanismo de acción:

Aunque se cree que el mecanismo por el cual el Enalapril tabletas disminuye la presión arterial es primeramente la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el cual juega un papel fundamental en la regulación de la presión arterial. Enalapril tabletas es un hipotensor incluso en pacientes con hipertensión con renina baja.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción:

Se absorbe rápidamente con una concentración máxima de enalapril que ocurre en 1 hora. Basado en la recuperación urinaria, la extensión de la absorción es de aproximadamente el 60 %. Después de la absorción, Enalapril tabletas se hidroliza rápida y extensamente a enalaprilato. Las concentraciones máximas de enalaprilato ocurren en 3 a 4 horas después de la administración oral. En primer lugar, la excreción es renal. Los componentes principales de la orina son enalaprilato, contando con aproximadamente el 40 % de la dosis y enalapril inalterado.

En sujetos con función renal normal, las concentraciones séricas del estado de equilibrio del enalaprilato se alcanzan el cuarto día de la administración. La vida media de acumulación efectiva luego de dosis múltiples es de 11 horas.

Por consiguiente, la acumulación puede ocurrir en pacientes con insuficiencia renal severa y en consecuencia, debe ajustarse la dosis de enalapril. La absorción no está influenciada por la presencia de alimentos en el tubo gastrointestinal. El grado de absorción e hidrólisis es similar para las diferentes dosis en el rango terapéutico recomendado.

Distribución:

Sobre el rango de concentraciones terapéuticamente relevantes, la unión del enalapril a las proteínas plasmáticas no excede el 60 %.

Biotransformación:

Excepto la conversión del enalapril, no hay evidencia significativa de su metabolismo.

Eliminación:

La excreción del enalapril es, en primer lugar, renal. Los componentes principales de la orina son enalaprilato, contando con aproximadamente el 40 % de la dosis y enalapril inalterado (aproximadamente el 20 %).

Disfunción renal:

La exposición del enalapril y el enalaprilato se incrementa en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 40 a 60 ml/min) el AUC del enalapril en estado de equilibrio fue aproximadamente el doble que en los pacientes con función renal normal después de la administración de 5 mg diarios. En insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina \leq 30ml/min) el AUC del enalapril en estado de equilibrio aumentó 8 veces aproximadamente. La semivida efectiva del enalapril después de múltiples dosis de maleato de enalapril se prolonga a ese nivel de insuficiencia y se retrasa el tiempo de estado de equilibrio. El enalapril puede eliminarse de la circulación general por hemodiálisis. El aclaramiento de diálisis es de 62 ml/min.

Niños y adolescentes:

Se condujo un estudio farmacocinético con dosis múltiples en 40 pacientes pediátricos varones y hembras de 2 a 16 años siguiendo administración oral de 0,07 a 0,14 mg/kg de enalapril maleato. No hay diferencias mayores en la farmacocinética del enalapril en niños comparado con los datos históricos en adultos. Los datos indican un incremento en el AUC (normalizado a dosis por peso corporal) con incremento de la edad; sin embargo, no se observó incremento del AUC cuando los datos se normalizaron por área de superficie corporal. Al estado de equilibrio, la semivida efectiva para la acumulación del enalapril fue de 14 horas.

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

No procede.

Fecha de aprobación/revisión del texto: 15 de octubre de 2020.