

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	ENALAPRIL 20 mg
Forma farmacéutica:	Tableta
Fortaleza:	20 mg
Presentación:	Estuche por 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 10 tiras de AL/AL con 10 tabletas cada uno. Estuche por 3 blísteres de AL/PVDC con 10 tabletas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	RHR MEDICARE PVT LRD, MUMBAI, INDIA.
Fabricante, país:	RHR MEDICARE PVT LRD, THANE, INDIA.
Número de Registro Sanitario:	M-11-164-C09
Fecha de Inscripción:	30 de septiembre 2011
Composición:	
Cada tableta contiene:	
Maleato de enalapril	20, 0 mg
Lactosa monohidratada	73,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de todos los grados de hipertensión esencial, de hipertensión renovascular y de todos los grados de insuficiencia cardiaca.

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

Mejorar la supervivencia,

Retardar la progresión de la insuficiencia cardiaca,

Disminuir las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca.

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

Retardar el desarrollo de la insuficiencia cardiaca sintomática,

Disminuir las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca.

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:

Enalapril está contra indicado 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 y en pacientes con angioedema hereditario o idiopático.

Contiene lactosa, no administrar en pacientes con intolerancia a la lactosa.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Hipotensión arterial: 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 (véase Interacciones medicamentosas y de otro género y Reacciones secundarias y adversas). En los pacientes con insuficiencia cardiaca, con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión sintomática, la cual es más probable en aquellos pacientes con mayores grados de insuficiencia cardiaca, que reciben dosis altas de diurético 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 de Enalapril 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 cerebro-vascular.

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 con Enalapril, generalmente sin ninguna dificultad, una vez que se han restablecido el volumen circulante y la presión arterial.

En algunos pacientes con insuficiencia cardiaca y presión arterial normal o baja, Enalapril 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 de diurético y/o de Enalapril.

Estenosis aórtica/cardiomiopatía hipertrófica: Como ocurre con todos los vasodilatadores, los inhibidores de la ECA deben ser administrados con precaución en pacientes que tienen obstruido el tracto de salida del ventrículo izquierdo.

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 de Enalapril (véase Dosis y vía de administración).

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 usualmente han cesado al suspender el tratamiento. Esos aumentos son más probables en pacientes con insuficiencia renal.

Algunos pacientes 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 Enalapril al mismo tiempo que un diurético. En esos casos puede ser necesario disminuir la dosificación y/o suspender la administración del diurético y/o de Enalapril.

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 Enalapril, lo cual puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento.

En esos casos, se debe suspender de inmediato la administración de Enalapril 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, el cual puede incluir solución de epinefrina al 1:1,000 (0,3 a 0,5 ml) por vía subcutánea y/o medidas que aseguren la entrada de aire.

Los pacientes de raza negra que han recibido inhibidores de la ECA han reportado una alta incidencia de angioedema, comparado con los miembros de raza no negra.

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 himenópteros: 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 dializados con membranas de alto flujo (por ejemplo, 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 o durante la anestesia con agentes que provocan hipotensión, el Enalapril bloquea la formación de angiotensina II inducida por la liberación compensadora de renina. En esos casos, si se produce hipotensión y se considera que es debida a ese mecanismo, se puede corregir aumentando el volumen plasmático.

Potasio sérico: Véase Interacciones medicamentosas y de otro género.

Empleo en niños: La seguridad y eficacia del Enalapril se ha establecido en pacientes pediátricos hipertensos de un mes a 16 años. El uso de Enalapril en esta población está apoyado en la evidencia de estudios adecuados y bien controlados del Enalapril en pacientes adultos y pediátricos, así como en la literatura médica publicada del uso de Enalapril en pacientes pediátricos.

En un estudio de farmacocinética de múltiples dosis en 40 pacientes hipertensos pediátricos, excluyendo neonatos, se demostró que el Enalapril fue bien tolerado.

En estos pacientes la farmacocinética del Enalapril después de su administración oral fue

similar y comparable a los valores históricos observados en adultos.

En un estudio clínico que incluyó 110 pacientes hipertensos pediátricos de 6 a 16 años, se administró 0,625, 2,5 ó 20 mg diarios de Enalapril a quienes pesaran menos de 50 kg, y se administró 1,25, 5 ó 40 mg a quienes pesaron más de 50 kg. La administración diaria de Enalapril disminuyó la presión arterial de manera dependiente con la dosis. La eficacia dependiente de la dosis con Enalapril fue consistente a través de todos los subgrupos (edad, etapa Tanner, sexo, raza). Sin embargo, las dosis menores estudiadas, 0,625 mg y 1,25 mg, correspondiente a un promedio de 0,02 mg/kg una vez al día, no mostraron una eficacia antihipertensiva consistente.

La dosis máxima estudiada fue de 0,58 mg/kg (hasta 40 mg) una vez al día. En este estudio, Enalapril fue generalmente bien tolerado.

El perfil de reacciones adversas en los pacientes pediátricos no es diferente del observado en los pacientes adultos.

Debido a que no se tienen datos disponibles, no se recomienda el uso de Enalapril en neonatos y en pacientes pediátricos con un índice de filtración glomerular < 30 mL/min/1,73 m².

Efectos indeseables:

Enalapril ha demostrado ser generalmente bien tolerado. En los estudios clínicos, la frecuencia global de efectos colaterales no fue mayor con Enalapril 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 el uso de Enalapril los siguientes efectos colaterales:

Los más comunes fueron mareo y cefalea. De 2 a 3% de los pacientes experimentaron fatiga y astenia.

Otros efectos colaterales, observados en menos de 2% de los pacientes, fueron hipotensión, hipotensión ortostática, síncope, náusea, diarrea, calambres musculares, erupción cutánea y tos. Con menos frecuencia, se han observado disfunción renal, insuficiencia renal y oliguria.

Hipersensibilidad/edema angioneurótico: Ha habido raros casos de edema angioneurótico en la cara, las extremidades, los labios, la lengua, la glotis y/o la laringe.

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 hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo, dolor en el pecho, palpitaciones, trastornos del ritmo cardíaco, angina de pecho y fenómeno de Raynaud.

Gastrointestinales: Íleo; pancreatitis; insuficiencia hepática; hepatitis, hepatocelular o colestática; ictericia; dolor abdominal; vómito; dispepsia; estreñimiento; anorexia; estomatitis.

Neurológicos y psíquicos: Depresión; confusión; somnolencia; insomnio; nerviosismo; parestesias; vértigo; trastornos del sueño.

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; alopecia.

Otros: Impotencia; rubefacción; disgeusia; tinnitus; glositis; visión borrosa.

Se ha observado un complejo sintomático que puede incluir alguno o todos de lo siguiente: fiebre, serositis, vasculitis, mialgia/miositis, artralgia/artritis, anticuerpos antinucleares, aumento de la velocidad de sedimentación globular, eosinofilia y leucocitosis.

También puede haber erupción, fotosensibilidad u otras manifestaciones cutáneas.

Posología y método de administración:

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

Hipertensión esencial:

La dosificación inicial es de 10 a 20 mg diarios, según el grado de hipertensión, en una sola dosis al día. 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 una tableta 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, 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 respondan a una dosificación de una tableta de 20 mg una vez al día. Se recomienda tener precaución con 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 de Enalapril 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 dos o tres días antes de iniciar el tratamiento con Enalapril. Si esto no es posible, se debe empezar con una dosis baja de Enalapril (5 mg) para determinar su efecto inicial sobre la presión arterial, y después se debe ajustar la dosificación según las necesidades de cada paciente.

Insuficiencia renal:

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

	Depuración	Dosificación
Función renal	de la creatinina	inicial
Deterioro leve	<80 >30 ml/min	5-10 mg/día
Deterioro moderado	£30 >10 ml/min	2,5-5 mg/día
Deterioro intenso	£10 ml/min	2,5 mg los días
(normalmente estos pacientes estarán bajo diálisis*)		de diálisis**

* Véase Precauciones generales, pacientes en hemodiálisis.

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

Insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular izquierda asintomática:

La dosis inicial de Enalapril en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática o disfunción ventricular izquierda asintomática es de 2,5 mg, y se debe administrar bajo estrecha supervisión médica para determinar el efecto inicial sobre la presión arterial.

Enalapril puede ser utilizado en el control de la insuficiencia cardiaca sintomática generalmente con diuréticos y, cuando es apropiado, digitálicos.

Si al iniciar el tratamiento con Enalapril en la insuficiencia cardiaca no ocurre hipotensión sintomática, o después de controlar ésta eficazmente, se debe aumentar la dosificación en forma gradual hasta la de mantenimiento usual de 20 mg diarios, 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 cardiaca.

En pacientes con insuficiencia cardiaca 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 con Enalapril, 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 con Enalapril.

La aparición de hipotensión al administrar la primera dosis de Enalapril 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.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Antihipertensivos: Cuando se emplea Enalapril al mismo tiempo que otro agente antihipertensivo puede haber un efecto aditivo.

Potasio sérico: En los ensayos clínicos, generalmente el potasio sérico se mantuvo dentro de los límites normales.

En pacientes hipertensos tratados con Enalapril solo por periodos de hasta 48 semanas, se observaron aumentos del potasio sérico de aproximadamente 0.2 mEq/l en promedio, y en los que recibieron Enalapril más un diurético tiazídico generalmente el efecto del enalapril atenuó la pérdida de potasio causada por el diurético.

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

Los factores de riesgo para el desarrollo de hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, diabetes mellitus, y uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (como espironolactona, triamtereno 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, Enalapril 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.

Antiinflamatorios no esteroides: En algunos pacientes con función renal comprometida que han sido tratados con antiinflamatorios no esteroides, la coadministración de inhibidores de la ECA puede resultar en un mayor deterioro de la función renal. Estos efectos son usualmente reversibles.

Uso en Embarazo y lactancia:

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

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 trimestres. El uso de inhibidores de la ECA durante ese periodo se ha asociado con trastornos fetales y neonatales como hipotensión, insuficiencia renal, hiperpotasemia y/o hipoplasia craneal.

Ha habido casos de oligohidramnios, que representa probablemente una disminución de la función renal del feto y que puede ocasionar contracturas de las extremidades, deformaciones craneofaciales e hipoplasia pulmonar. Si se usa Enalapril, 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 raros casos 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 intra amnióticas. Si se detecta oligohidramnios se debe suspender la administración de Enalapril, a menos que se considere que es indispensable para salvar la vida de la madre. Sin 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 Enalapril durante el embarazo, para detectar hipotensión, oliguria o hiperpotasemia.

El enalapril que pasa a través de la placenta, ha sido extraído de la sangre de recién nacidos por diálisis peritoneal con algún beneficio clínico, y teóricamente también se puede extraer por exanguinotransfusión.

Lactancia: El enalapril y el enalaprilat son excretados con la leche humana en muy pequeñas cantidades. Se debe tener precaución si se administra Enalapril a una madre lactante.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

El uso de Enalapril es poco probable que resulte en algún impedimento sobre la facultad de conducir o de operar maquinaria. No obstante, debe tomarse en consideración que ocasionalmente pueden ocurrir fatiga y mareo.

Sobredosis:

Los datos disponibles acerca de la sobredosificación de Enalapril en seres humanos son limitados. Las manifestaciones más notables de sobredosificación que se han observado son hipotensión arterial intensa a partir de unas 6 horas después de la ingestión de las tabletas (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 está disponible, la infusión de angiotensina II puede ser benéfica. Si la ingestión excesiva de Enalapril es reciente, provóquese el vómito. Se puede extraer el enalaprilat de la sangre por medio de hemodiálisis.

Propiedades farmacodinámicas:

Este medicamento disminuye la presión arterial de los pacientes hipertensos y mejora los síntomas y signos de la insuficiencia cardiaca crónica.

Mecanismo de acción: La enzima convertidora de la angiotensina (ECA) es una peptidildipeptidasa que cataliza la conversión de la angiotensina I en la sustancia presora angiotensina II. Una vez absorbido, el enalapril es transformado por hidrólisis en enalaprilat, sustancia que inhibe a la ECA. Esta inhibición da por resultado una disminución de la angiotensina II en el plasma, lo cual ocasiona un aumento de la actividad de la renina plasmática (al suprimir el mecanismo de retroacción negativa para la liberación de renina) y una disminución de la secreción de aldosterona. La ECA es idéntica a la cininasa II, por lo que el medicamento también puede bloquear la degradación de la bradicinina, un potente péptido vasodepresor. Sin embargo, aún no se ha determinado la participación de esa acción en los efectos terapéuticos del Enalapril.

Aunque se cree que el mecanismo por el que este medicamento disminuye la presión arterial es principalmente la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que tiene un papel fundamental en la regulación de la presión arterial, por tanto el Enalapril tiene acción antihipertensiva aún en los casos de hipertensión con renina baja.

Unión con las proteínas plasmáticas: La fijación del enalapril a las proteínas plasmáticas, determinada ya sea por diálisis de equilibrio o por ultrafiltración, muestra zonas de Scatchard bifásicas, lo cual indica la presencia de dos puntos de unión.

Uno de éstos es de alta afinidad y baja capacidad, y predomina a concentraciones de enalaprilat menos de 8 ng/ml. Esta unión de alta afinidad parece ser debida a la ECA plasmática. El otro punto de unión tiene mayor capacidad y menor afinidad, pero en la gama de concentraciones que tienen importancia terapéutica la unión con las proteínas no excede del 60%, lo cual sugiere que dicha unión no influye en la farmacocinética del medicamento.

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

Farmacocinética y metabolismo: El enalapril administrado por vía oral se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones séricas máximas en un término de una hora. Basándose en su recuperación de la orina, la fracción de enalapril que se absorbe administrado por vía oral es de 60% aproximadamente.

Tras su absorción, el enalapril se convierte rápida y extensamente por hidrólisis en enalaprilat, que es un potente inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina. El enalaprilat alcanza concentraciones máximas en el suero tres a cuatro horas después de la administración de una dosis del medicamento por vía oral.

El enalapril es excretado principalmente por vía renal. Los componentes principales en la orina son enalapril, que representa aproximadamente el 40% de la dosis administrada, y enalapril intacto.

Excepto por su conversión en enalapril, no hay indicios de ninguna otra transformación metabólica significativa de enalapril.

La curva de concentración sérica de enalapril muestra una fase terminal prolongada, asociada al parecer con su unión con la ECA. En sujetos con función renal normal, las concentraciones séricas de enalaprilat alcanzaron su estado de equilibrio al cuarto día de administración oral de enalapril. La semivida efectiva para la acumulación de enalaprilat tras la administración de dosis repetidas por vía oral es de 11 horas.

La absorción del medicamento no es modificada por la presencia de alimentos en el conducto digestivo. El porcentaje de absorción y de hidrólisis del enalapril es similar con todas las dosis terapéuticas recomendadas.

Los estudios realizados en perros indican que el enalapril no atraviesa la barrera hematoencefálica, o lo hace muy escasamente; el enalaprilat no penetra en el encéfalo. Tras la administración de dosis múltiples de enalapril por vía oral a ratas, no hubo acumulación en ningún tejido. Después de administrar a ratas lactantes maleato de enalapril marcado con

C¹⁴, su leche mostró radiactividad. Por el mismo procedimiento, se encontró radiactividad en las placentas de hámsters embarazadas.

En pacientes hipertensos, este medicamento disminuye la presión arterial tanto en decúbito como de pie, sin aumentar significativamente la frecuencia cardíaca. Los síntomas de hipotensión postural son poco frecuentes. En algunos pacientes, la reducción óptima de la presión puede requerir varias semanas de tratamiento. La interrupción brusca del tratamiento con este medicamento no se ha asociado con un aumento rápido de la presión. La inhibición efectiva de la actividad de la ECA suele ocurrir dos a cuatro horas después de la administración de una dosis de enalapril por vía oral. Generalmente, la actividad antihipertensiva se inició al cabo de la primera hora, y la disminución máxima de la presión ocurrió cuatro a seis horas después de la administración.

La duración del efecto es dependiente de la dosis, pero a las dosificaciones recomendadas los efectos antihipertensivos y hemodinámicos se han mantenido durante 24 horas por lo menos.

El tratamiento antihipertensivo con este medicamento produce una regresión significativa de la hipertrofia del ventrículo izquierdo, con conservación de su función sistólica.

En estudios hemodinámicos realizados en pacientes con hipertensión esencial, la disminución de la presión arterial se acompañó de una reducción de la resistencia arterial periférica, con aumento del gasto cardíaco y poco o ningún cambio de la frecuencia cardíaca. Tras la administración de este medicamento aumentó el flujo sanguíneo renal, pero no cambió el índice de filtración glomerular. No hubo indicios de retención de sodio o de agua. Sin embargo, generalmente dicho índice aumentó en los pacientes que lo tenían bajo antes del tratamiento.

La administración de este medicamento por tiempo prolongado a pacientes con hipertensión esencial e insuficiencia renal puede ir acompañada de una mejoría de la función renal, manifestada por un aumento del índice de filtración glomerular. En estudios clínicos a corto plazo en pacientes diabéticos y no diabéticos con afección renal, se observaron disminuciones de la albuminuria y de la excreción urinaria de IgG y de proteínas totales tras la administración de enalapril. Cuando se administra este medicamento asociado a un diurético tiazídico, sus efectos antihipertensivos son por lo menos aditivos. El Enalapril puede reducir o evitar el desarrollo de la hipopotasemia inducida por tiazidas. El tratamiento con Enalapril no suele tener efectos adversos sobre las concentraciones plasmáticas de ácido úrico. El tratamiento con Enalapril ha tenido efectos favorables sobre las fracciones lipoproteínicas del plasma, y efecto favorable o nulo sobre las concentraciones de colesterol total.

En pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con digital y diuréticos, el tratamiento con Enalapril se asoció con disminuciones de la resistencia periférica y de la presión arterial. El gasto cardíaco aumentó, mientras que la frecuencia (que suele estar elevada en la insuficiencia cardíaca) disminuyó. También descendió la presión capilar pulmonar en cuña. Mejoraron la tolerancia al esfuerzo y la intensidad de la insuficiencia cardíaca valorada según los criterios de la *New York Heart Association*. Todos esos efectos se mantuvieron durante el tratamiento prolongado.

En pacientes con insuficiencia cardíaca leve o moderada el Enalapril retardó la progresión de la dilatación/hipertrofia y de la insuficiencia cardíaca, como demostraron la disminución de los volúmenes ventriculares izquierdos al final de la diástole y de la sístole y la mejoría de la fracción de eyección.

Los datos clínicos muestran que el Enalapril redujo la frecuencia de arritmias ventriculares en pacientes con insuficiencia cardíaca, aunque se desconocen los mecanismos subyacentes y la importancia clínica de ese efecto.

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de noviembre de 2017.