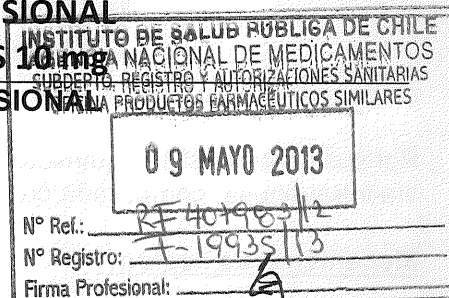


**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****ENALAPRIL MALEATO COMPRIMIDOS 10 mg****FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****COMPOSICIÓN:**

Cada comprimido contiene:

Enalapril maleato

10 mg

Excipientes

(Lactosa, Hipromelosa, Agua purificada, Celulosa microcristalina, Almidón de maíz, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de Magnesio) c.s.

**CLASIFICACIÓN:**

En los últimos años, gran parte de la investigación médica se ha dirigido hacia el campo de la hipertensión arterial, ya que por su marcada prevalencia en la población y su papel en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares, constituye una causa fundamental de incapacidad y, en algunos casos, hasta de muerte.

La meta de todo agente antihipertensivo es lograr que la presión arterial se normalice y permanezca estable. El tratamiento ha sido encarado de diversas formas, desde los diuréticos tiazídicos hasta la inhibición específica de enzimas que estimulan la acción de sustancias presoras, como sucede con inhibidores de la enzima que convierte a la angiotensina I en angiotensina II.

En efecto, el conocimiento del papel que corresponde al sistema renina-angiotensina-aldosterona en el desarrollo y sostenimiento de la hipertensión arterial, ha llevado a grandes esfuerzos dirigidos a obtener sistemas farmacológicos que bloquearan la formación de angiotensina II, la sustancia presora más potente conocida hasta la fecha.

Esta intensa investigación sobre los componentes del sistema renina-angiotensina- aldosterona, durante los últimos 20 años, ha culminado finalmente en el logro de un nuevo método de tratamiento de la hipertensión arterial, cual es la inhibición de la enzima convertidora de la angiotensina o ACE

Uno de los primeros inhibidores de ACE, oralmente activo, resultó ser el captopril. La intensa investigación en este sentido llevó a la introducción de un nuevo compuesto químicamente relacionado, pero que carece del grupo sulfhidrilo, y que presenta una actividad superior, gran eficacia de terapéutica demostrada a través de numerosos pacientes tratados que presentan retorno a niveles normales de presión y carencia absoluta de efectos adversos. Este nuevo fármaco es el Enalapril, utilizado en forma de su sal de maleato.

Enalapril se diferencia de su antecesor. Sobre la base de su peso, es de 4 a 9 veces más potente, tiene acción hipotensora más sostenida y mayor duración de la misma, permitiendo por lo tanto una administración muy cómoda de una sola dosis al día.

Desde el punto de vista químico-farmacológico, Enalapril es una pro-droga. En efecto, tiene un comienzo de acción más lento, precisamente porque debe ser hidrolizado o escindido, en vivo, a su compuesto activo Enalaprilato.

Es importante hacer notar que por estas características, Enalapril es fácil de administrar, ya que una dosis de 20 – 40mg diarios logran disminuir la presión sanguínea durante más de 24 horas, con inicio

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ENALAPRIL MALEATO COMPRIMIDOS 10 mg**

de acción alrededor de 4 horas y con efecto máximo a las 12-18 horas.

Por sus características químicas, Enalapril ha demostrado tener muy baja actividad administrada por vía intravenosa, comparada con el derivado diácido, el cual no es absorbible por su vía oral.

**Mecanismo de acción:**

Enalapril actúa sobre el sistema regulador renina-angiotensina-aldosterona, al igual que su predecesor, el captopril, aunque su mecanismo exacto no se conoce aún.

Este es un sistema cerrado de feed-back en el Asa de Henle, que controla normalmente la presión sanguínea y el equilibrio de sodio y potasio del organismo y que implica la liberación de renina. La renina es una enzima proteolítica que al actuar sobre el angiotensinógeno (tetradecapéptido) forma una hormona presora, la Angiotensina I (decapéptido).

Esta sustancia, al pasar por la circulación pulmonar sufre la acción de otra enzima, el peptidodipéptido carboxihidrolasa, o enzima convertasa de Angiotensina II (ACE) que produce un octapéptido, la Angiotensina II.

Esta es, además, el estimulante más potente de la secreción de aldosterona, hormona esteroidea de la corteza adrenal y que favorece la retención de sodio y agua y con ello el aumento del volumen plasmático, del gasto cardíaco y consecuentemente, de la elevación de las cifras tensionales.

La Angiotensina II es la sustancia vasopresora endógena más potente que se conoce del organismo humano.

Este sistema está relacionado también con la acción opuesta del sistema Kalikrenina-kinina-prostaglandina, dado que el nonapéptido Bradiquinina, principal vasodilatador y natriurético kinínico de la sangre, es inactivado por la kininasa II, que corresponde a la enzima ACE.

La inhibición de la ACE (kininasa II) inducirá por consiguiente, una reducción en la presión sanguínea, inhibiendo la formación de Angiotensina II y la degradación de la Bradiquinina.

Desde el punto de vista bioquímico y farmacológico, Enalapril es una pro-droga, que tiene una alta actividad p. o., que contrasta con su baja actividad in vitro, situación en que no hay lugar a una hidrólisis. El fármaco debe ser primero de-esterificado para permitir su total y significativa expresión de actividad biológica in vivo.

**DESTINO EN EL ORGANISMO (Farmacocinética):****Absorción y Distribución:**

Enalapril, en su forma de sal maleato, se absorbe bien, luego de la administración oral del fármaco, y se hidroliza extensamente a su forma bioactiva, enalaprilato, en el hígado, ya que el plasma humano carece de actividad esterolítica para el enalapril. Este, como tal, alcanza su concentración máxima plasmática en alrededor de 1 hora y desaparece de la sangre aproximadamente 4 horas después de su administración. Su biodisponibilidad no se ve afectada por la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### ENALAPRIL MALEATO COMPRIMIDOS 10 mg

---

Ahora bien, la concentración máxima plasmática de Enalaprilato se alcanza a las 4 horas después de la administración de la dosis. Su perfil sérico es polifásico con una prolongada fase terminal. El Enalaprilato se puede detectar aún después de 96 horas de la administración oral y su vida media terminal es de aproximadamente 35 horas, debido a que une a la enzima convertora (ACE). El estado estacionario de concentración sérica de Enalaprilato se alcanza al cuarto día de administración de la dosis diaria y no hay evidencia de acumulación posterior. La vida media biológica después de dosis múltiples es de 11 horas.

#### **Metabolismo y Eliminación:**

Las concentraciones máximas del suero del enalaprilato ocurren tres a cuatro horas después de una dosis oral del Enalapril maleato. La excreción del enalaprilato es sobre todo renal. Aproximadamente 94% de la dosis se recuperan en la orina y las heces como enalaprilato o enalaprilato.

Los componentes principales en orina son enalaprilato, con cerca de 40% de la dosis, y el enalaprilato intacto. No hay evidencia de metabolitos de enalaprilato, con excepción de enalaprilato.

#### **Farmacocinética en población especial:**

En pacientes con severa insuficiencia renal se produce un aumento con Enalaprilato sanguíneo y una demora en su excreción renal. Una velocidad de filtración glomerular menor de 20-30 ml/minuto se asocia con un elevado aumento de Enalaprilato y acumulación del mismo.

#### **INDICACIONES Y USO CLINICO:**

Tratamiento de la hipertensión arterial, solo o asociado con diuréticos tiazídicos.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva en combinación con diuréticos y terapia con digitálicos para aquellos pacientes que no responden a otras medidas.

Tratamiento de la disfunción ventricular izquierda en pacientes asintomáticos

#### **VIA DE ADMINISTRACION Y DOSIFICACION:**

##### **Este comprimido no debe ser fraccionado**

La administración es por vía oral.

La dosis general es de 2,5 mg - 40 mg/día, administrados en una sola dosis o en 2 dosis parciales cada 12 horas, de acuerdo con el caso individual.

#### **Adultos y adolescentes:**

##### **Hipertensión**

La dosis inicial oral es de 5 mg una vez al día, debiendo ser ajustada después de una o dos semanas de acuerdo a la respuesta clínica.

La dosis de mantención es de 10 a 40 mg diarios ya sea en una dosis única o en dos dosis parciales.

##### **Insuficiencia cardíaca congestiva**

La dosis inicial recomendada es de 2,5 mg diarios una o dos veces al día, debiendo ser ajustada después de una o dos semanas de acuerdo a la respuesta clínica.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ENALAPRIL MALEATO COMPRIMIDOS 10 mg**

La dosis de mantención es de 2,5 mg una o dos veces al día, como dosis única o parcializada en dos dosis.

Disfunción – Ventricular izquierda asintomática:

Dosis orales de 2,5 mg dos veces al día han sido evaluadas como tolerables hasta una dosis apropiada de 20 mg al día en dosis divididas.

La dosis máxima diaria es de 40 mg.

**CONTRAINDICACIONES:**

El producto no debe ser administrado durante el embarazo, ni durante el período de lactancia, ya que según estudios de toxicidad aguda y crónica demuestran que Enalapril es potencialmente teratológico, lo que excluye su uso durante la gestación. Además no existen estudios bien controlados que justifiquen su administración durante la lactancia.

Debido a su lento comienzo de acción no debe ser usado para las crisis o emergencias hipertensivas.

El fármaco está contraindicado en pacientes con historia angioedema relativo al tratamiento previo con un inhibidor ACE.

Uso pediátrico: No se ha establecido la seguridad y eficacia del empleo de Enalapril en niños.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:**

Se han efectuado numerosos estudios para determinar la importancia clínica de interacciones de Enalapril con otros fármacos antihipertensivos, glucósidos cardíacos, anticoagulantes y agentes antiinflamatorios no esteroideos.

Los resultados los podemos resumir en los siguientes aspectos:

El efecto antihipertensivo de Enalapril se potencia con hidroclorotiazida, propanolol, timolol y metildopa.

El mismo no se ve afectado por indometacina y sulindaco.

No se presentan interacciones farmacocinéticas entre Enalapril y furosemida, hidroclorotiazida y digoxina.

La biodisponibilidad de Enalapril se ve ligeramente afectada con la administración conjunta con propanolol, pero esto parece no tener significado clínico alguno.

Enalapril no afecta la acción anticoagulante de la warfarina

**PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:**

Es conveniente iniciar el tratamiento con dosis mínimas e incrementarlas según la respuesta obtenida, a intervalos de 48 a 72 horas. Si el descenso logrado en la presión arterial no se mantiene, debe agregarse un diurético al tratamiento.

**Embarazo y Lactancia:**

No se recomienda usar Enalapril maleato durante el embarazo. Si se detecta éste durante el

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ENALAPRIL MALEATO COMPRIMIDOS 10 mg**

tratamiento, se debe suspender la administración de Enalapril maleato, a menos que se considere indispensable para la madre.

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina ACE 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 enzima convertidora de la angiotensina ACE 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 maleato se debe informar a la paciente sobre el riesgo potencial para el feto.

Estos efectos adversos mencionados sobre el embrión y el feto no parecen ocurrir cuando la exposición intrauterina al inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina ACE se limita al primer trimestre.

En los raros casos en que se considere indispensable el uso de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina ACE durante el embarazo, se deben realizar exámenes para determinar las condiciones intraamnióticas. Si se detecta oligohidramnios se debe suspender la administración de Enalapril maleato, 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 constantemente a los recién nacidos cuyas madres tomaron Enalapril durante el embarazo, para detectar hipotensión, oliguria o hiperpotasemia.

El Enalapril atraviesa la placenta.

El Enalapril y el enalaprilato son excretados con la leche humana en muy pequeñas cantidades. Por lo tanto se debe evaluar su uso en madres en periodo de lactancia.

**REACCIONES ADVERSAS:**

La seguridad del fármaco ha sido evaluada en más de 10000 pacientes, incluyendo a más de 1000 pacientes tratados con Enalapril por 1 año o más. En la mayoría de ellos, las reacciones adversas han sido leves y poco frecuentes.

En general, pueden ocurrir las siguientes manifestaciones: cardiovasculares (hipotensión, dolor de pecho, palpitaciones, edema), digestivas (diarrea, náuseas), psiquiátricas/nerviosas (cefalea, vértigo, vahído), respiratorias (tos), dermatológicas (erupción cutánea), urogenitales (infección urinaria) y otros (astenia, fatiga, calambres musculares).

En dosis terapéuticas de 10 a 40 mg diarios el producto es bien tolerado, no aumenta la incidencia ni severidad de los puede mejorar el flujo sanguíneo renal y filtración glomerular.

No se han comunicado, en el tratamiento con Enalapril, trastornos como impotencia y pérdida de la libido y no afecta igualmente en pacientes hipertensos el contenido sérico de T<sub>3</sub>, rT<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> y TSH. Del mismo modo, el contenido de cortisol no se ve afectado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ENALAPRIL MALEATO COMPRIMIDOS 10 mg****SINTOMAS Y TRATAMIENTO DE DOSIS EXCESIVAS:**

Se desconocen casos de sobredosis. En pacientes con hipertensión moderada una sobredosis puede exacerbar los mareos y vahídos, sensación de quemadura en la boca o desarrollar una hipotensión. En casos de pacientes con extrema activación del sistema renina-angiotensina pueden desarrollar una hipotensión peligrosa, lo mismo aquellos pacientes con grado severo de insuficiencia cardíaca congestiva. Pacientes de riesgo son también aquellos ya tratados con diuréticos en dosis altas y que presenten hiponatremia y pacientes con estenosis arterial renal.

Por otra parte, la enzima convertidora (ACE) está presente en varios órganos del cuerpo, y se desconocen las consecuencias de un bloqueo del sistema en varios órganos.

El tratamiento en todos aquellos casos en que se produzca hipotensión severa, debe efectuarse a nivel hospitalario para reducir la hipotensión, primero mediante medidas generales de lavado gástrico inicial y, en caso indicado, administración intravenosa de soluciones salinas y angiotensina II.

Debe monitorearse, además, el control de hiperkalemia y azotemia.

**BIBLIOGRAFIA:**

1. DEF. Diccionario de especialidades farmacéuticas.  
Versión electronica.50ª edición, México, 2004.
2. Martindale  
The complete drug reference,  
USA,32 Ed.1999.pág. 863 – 864.
3. PDR  
Physican´s Desk Reference  
Medical Economics Company, USA,53 Ed. 1999, pp:1916 – 1920.
4. Vidal  
Le Dictionnaire VIDAL  
Edition Du Vidal, Paris, Francia, 76 Ed.2000,pp:1735 - 1737.
5. Medline Plus Drug Information. Enalapril maleato.  
<http://www.nlm.nih.gov>
6. <http://www.vademecum.medicom.es>
7. <http://www.rxlist.com>
8. <http://www.drugs.com>