

INFRATEN LASCA

Enalapril maleato (SN)

Antihipertensivo

• 5 mg. comp. caja x 30

Comprimidos
VIA ORAL

FÓRMULA:

Cada comprimido contiene:
Enalapril maleato5 mg.
Excipientesc.s.

CARACTERÍSTICAS:

El Enalapril maleato es un derivado de los aminoácidos L-Alanina y L-Prolina. Tras su administración oral, se absorbe rápidamente y posteriormente se hidroliza a enalaprilato, inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina (ECA), altamente específico, de larga duración de acción y sin grupo sulfhidrilo.

MECANISMO DE ACCION:

Enalapril maleato: 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 se transforma por hidrólisis en enalaprilato, sustancia que inhibe 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 la aldosterona.

La ECA es idéntica a la cininasa II, por lo que el enalapril también puede bloquear la degradación de la bradicinina, un potente péptido vasodilatador. 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 éste 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, el enalapril tiene acción antihipertensiva aún en los casos de hipertensión con renina baja.

El enalapril maleato disminuye la presión arterial de los pacientes hipertensos tanto en decúbito como de pie, sin aumentar significativamente la frecuencia cardiaca. Los síntomas de hipotensión postural son poco frecuentes.

En algunos pacientes, la reducción óptima de la presión arterial puede requerir varias semanas

de tratamiento. La interrupción brusca del tratamiento con enalapril maleato 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 inicia al cabo de la primera hora, y la disminución máxima de la presión ocurre 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.

En estudios hemodinámicos realizados en pacientes con hipertensión esencial, la disminución de la presión arterial se acompaña de una reducción de la resistencia arterial periférica, con ligero aumento del gasto cardíaco y poco o ningún cambio de la frecuencia cardíaca.

Después de la administración de enalapril maleato aumenta el flujo sanguíneo renal, pero no cambia el índice de filtración glomerular. Sin embargo, este índice generalmente aumenta en pacientes que lo tenían bajo antes del tratamiento.

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

FARMACOCINÉTICA:

Enalapril maleato: Administrado por vía oral se absorbe rápidamente y produce concentraciones séricas máximas de enalapril en un término de una hora. Basándose en su recuperación de la orina, la fracción que se absorbe del enalapril administrado por vía oral es de 60% aproximadamente.

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

El enalapril es excretado principalmente por vía renal. Los componentes principales en la orina son enalaprilato, que representa aproximadamente 40% de la do-

sis administrada, y enalapril intacto.

Excepto por su conversión en enalaprilato, no hay indicios de ninguna otra transformación metabólica significativa del enalapril. La curva de concentración sérica del enalaprilato muestra una fase terminal prolongada, asociada al parecer con su unión con la ECA.

En sujetos con función renal normal, las concentraciones séricas de enalaprilato alcanzaron su estado de equilibrio al cuarto día de administración de enalapril maleato. La semivida efectiva para la acumulación de enalaprilato tras la administración de dosis repetidas de enalapril maleato por vía oral es de 11 horas. La absorción del enalapril maleato no es modificada por la presencia de alimentos en el tracto digestivo. Los porcentajes de absorción y de hidrólisis del enalapril son similares con las diversas dosis comprendidas dentro de los límites terapéuticos recomendados.

INDICACIONES:

Tratamiento de todos los grados de hipertensión esencial y en la hipertensión renovascular. Puede emplearse como tratamiento inicial solo o concomitantemente con otros agentes antihipertensivos, especialmente diuréticos. INFRATEN 5 esta indicado también en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.

DOSIS USUAL Y MODO DE EMPLEO:

INFRATEN 5 dado que su absorción no se ve afectada por la comida, puede administrarse antes, durante o después de las comidas. La dosis usual diaria varía desde 5 a 40 mg, en todas las indicaciones. Se puede administrar INFRATEN 5 1 ó 2 veces al día. Hasta la fecha, la máxima dosis estudiada en el hombre es de 80 mg., al día. En presencia de insuficiencia renal, en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y en aquellos que están recibiendo tratamiento diurético, puede ser necesario emplear una dosis inicial más baja de INFRATEN 5 según se describe en cada caso concreto. Hipertensión arterial esencial. La dosis inicial recomendada es de 5 mg, administrada una vez al día. La dosis usual de mantenimiento es de 20 mg, una vez al día. Esta dosis debe ajustarse según las necesidades del paciente. En pacientes a partir de los 65 años de edad, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg. Hipertensión renovascular. Dado que en estos pacientes la

tensión arterial y la función renal pueden ser particularmente sensibles a la inhibición de la ECA, el tratamiento debe comenzarse con una dosis inicial baja, de 2,5 a 5 mg, para ajustarla posteriormente según las necesidades del paciente. Se espera que la mayoría de los pacientes respondan a un comprimido de 20 mg, una vez al día. Tratamiento concomitante con diuréticos en hipertensión. Puede ocurrir hipotensión sintomática tras la dosis inicial de INFRATEN 5 mas probablemente en pacientes que están siendo tratados con diuréticos, por lo que se recomienda precaución, ya que estos pacientes pueden tener depleción de volumen o de sal. El tratamiento diurético debe suspenderse 2 ó 3 días antes del comienzo del tratamiento con INFRATEN 5. Si no fuese posible, la dosis inicial de INFRATEN 5 debe ser baja (2, 5 mg), para determinar el efecto inicial sobre la presión arterial y ajustar posteriormente la dosis a las necesidades del paciente. Insuficiencia Renal: Generalmente los intervalos de dosificación de INFRATEN 5 deben prolongarse o bien disminuir la dosis. La dosis inicial es la siguiente: aclaración de creatinina menor de 80 mL/min. y mayor de 30 mL/min (5 mg/día); aclaración de creatinina menor de 30 y mayor de 10 (2,5–5 mg./ día); aclaración de creatina menos de 10 (2,5 mg en los días de diálisis). INFRATEN 5 es dializable. Los días en que los pacientes no estén en diálisis, la dosis debe ajustarse de acuerdo a la respuesta de la presión arterial. Insuficiencia cardíaca congestiva. La dosis de INFRATEN 5 en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (especialmente aquellos con función renal alterada o depleción de Sodio y/o volumen) debe ser baja (2,5 – 5 mg) y se debe administrar bajo estricta supervisión médica. Si es posible debe reducirse la dosis de diuréticos antes de iniciar el tratamiento. La aparición de hipotensión tras la dosis inicial de INFRATEN 5 no implica que ésta recurrirá durante el tratamiento crónico con INFRATEN 5 y no excluye el uso continuado del fármaco. La dosis usual de mantenimiento es de 10 a 20 mg, diarios, administrados en dosis únicas o divididas. Esta dosis debe alcanzarse por incrementos graduales tras la dosis inicial, puede llevarse a cabo durante un período de 2 a 4 semanas o más rápidamente si la presencia de signos y síntomas residuales de insuficiencia cardíaca la indican. Antes y después de comenzar el trata-

miento con INFRATEN 5 debe controlarse estrechamente, la presión arterial y la función renal (ver precauciones) ya que se han descrito hipotensión y más raras veces fracaso subsiguiente.

CONTRAINDICACIONES:

Pacientes con hipersensibilidad a este fármaco.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Hipotensión sintomática. La hipotensión sintomática tras la dosis inicial o en el curso del tratamiento es una eventualidad poco frecuente (2,3 % de los tratados en términos globales). En los pacientes hipertensos es más frecuente cuando existe depleción de volumen (tratamiento previo con diuréticos, restricción de sal en la dieta, diálisis, diarrea o vómitos) o en la hipertensión con renina alta, frecuentemente secundaria a enfermedad renovascular. En pacientes con insuficiencia cardíaca es más probable que aparezca en aquellos con grados más severos de insuficiencia cardíaca, reflejada por el uso de dosis eludidas de diuréticos de asa, hiponatremia o alteración renal funcional. Si desarrolla hipotensión, debe colocar al paciente en posición supina, y puede ser necesario administrar líquido oral para repleccionarle de volumen, o suero salino normal por vía intravenosa. El tratamiento con INFRATEN 5 generalmente puede continuarse tras haber restaurado el volumen sanguíneo y una presión arterial eficaz. En algunos pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que tienen presión arterial normal o baja, pueden ocurrir un descenso adicional de la presión arterial sistémica con INFRATEN 5. Este efecto debe tenerse en cuenta y generalmente no constituye motivo para suspender el tratamiento. Si la hipotensión se hiciese sintomática, puede ser necesario reducir la dosis o suspender el tratamiento con INFRATEN 5. Función renal alterada: Los pacientes con insuficiencia renal pueden necesitar dosis menores o menos frecuentes de INFRATEN 5. En algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria de un riñón solitario o riñón trasplantado, se han observado incrementos en los niveles de urea y creatinina séricas, reversibles con la suspensión del tratamiento. Este hallazgo es especialmente probable en pacientes con insuficiencia renal. Algunos pacientes hipertensos con aparente ausencia

de enfermedad renal previa, han desarrollado incrementos mínimos y generalmente transitorios, en la urea y creatinina séricas, especialmente cuando se administró concomitantemente con un diurético. Puede ser necesario entonces reducir la dosis de INFRATEN 5 o suspender el diurético. En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, la hipotensión tras el comienzo del tratamiento con INFRATEN 5 puede llevar a un ulterior deterioro de la función renal. En esta situación se ha descrito fracaso renal agudo generalmente reversible. Por lo tanto en estos tipos de pacientes se recomienda el control de la función renal en las primeras semanas de tratamiento.

Hipersensibilidad, edema angioneurótico. En pacientes tratados con inhibidores de la enzima de conversión, incluyendo INFRATEN 5, ha aparecido en raras ocasiones edema angioneurótico de la cara, extremidades, párpados, lengua, glotis y/o laringe. En tales circunstancias, INFRATEN 5 debe suspenderse inmediatamente y el paciente debe permanecer en observación, hasta que desaparezca la tumefacción. En aquellos casos en que la tumefacción ha quedado confinada a la cara y párpados, la situación generalmente se resolvió sin tratamiento aunque los antihistamínicos han sido útiles para mejorar los síntomas. El edema angioneurótico con edema laríngeo puede ser mortal. Cuando existe afectación de la lengua, glotis o laringe que produzca obstrucción de la vía aérea, debe administrarse inmediatamente por vía subcutánea epinefrina en solución 1:1000 (0,3 mL a 0,5 mL) e instaurar otras medidas terapéuticas que se consideren apropiadas. Cirugía/anestesia. En pacientes que van a sufrir cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión, enalapril bloquea la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensatoria de renina. Si apareciese hipotensión y se considerase secundaria a este mecanismo puede ser corregida por expansión de volumen. Potasio sérico. El Potasio sérico generalmente permanece dentro de límites normales. En pacientes con insuficiencia renal, la administración de INFRATEN 5 puede llevar a elevación del Potasio sérico, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, diabetes mellitus, y/o diuréticos ahorradores de Potasio concomitantes. Empleo en el embarazo y madres lactantes: No

existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, INFRATEN 5 debe emplearse durante el embarazo sólo si el potencial beneficio justifica el riesgo potencial para el feto. Existe un riesgo potencial de hipotensión fetal, bajo peso al nacer y descenso de la perfusión renal o anuria en el feto tras la exposición uterina a los inhibidores de la enzima de conversión. Debido a que por la leche materna, se excretan muchos fármacos, debe tenerse precaución si se administra INFRATEN 5 a una madre lactante. Empleo en pediatría: INFRATEN 5 no se ha estudiado en niños.

REACCIONES ADVERSAS:

INFRATEN 5 ha demostrado ser generalmente bien tolerado. Los efectos secundarios comúnmente descriptos fueron sensación de inestabilidad y cefalea. En el 2-3 % de pacientes se describieron fatigabilidad y astenia. Otros efectos secundarios, con una insidencia menor del 2 %, fueron hipotensión ortostática, síncope, náuseas, diarrea, calambres musculares y erupción cutánea. Se ha descrito tos seca y persistente con una frecuencia entre el 2 y el 3% y puede requerir la suspensión del tratamiento. Se ha comunicado raras veces la aparición de edema angioneurótico de la cara, extremidades, párpados, lengua, glotis y/o laringe.

INTERACCIONES:

Puede ocurrir un efecto aditivo cuando se emplee INFRATEN 5 conjuntamente con otros fármacos antihipertensivos. Generalmente no se recomienda la utilización de suplementos de Potasio o diuréticos ahorradores de Potasio, ya que pueden producirse elevaciones significativas de Potasio sérico.

SOBREDOSIS:

Existen datos limitados respecto a la sobredosificación. La manifestación más probable de sobredosificación debe ser hipotensión que puede ser tratada, si fuese necesario, mediante infusión intravenosa de suero salino normal. El enalaprilato puede ser extraído de la circulación sistemática por medio de hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Centro Nacional de Toxicología del Centro de Emergencias Médicas "Dr. Luis María Argañá" – Av. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelos - Asunción.

RESTRICCIONES DE USO:

Empleo durante el embarazo: No

se recomienda usar INFRATEN 5 durante el embarazo. Si se detecta éste durante el tratamiento, se debe suspender lo más pronto posible la administración de INFRATEN 5, a menos que se considere indispensable para salvar la vida de la madre.

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 trimestre. El uso de inhibidores de la ECA durante ese período 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. 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.

Si se emplea INFRATEN 5 durante el embarazo, se debe informar a la paciente sobre el riesgo potencial para el feto. En los raros casos en que se considere indispensable usarlo durante el embarazo, se deben realizar exámenes en serie por ultrasonografía para determinar las condiciones intraamnióticas. Se debe vigilar estrechamente a los recién nacidos cuyas madres tomaron INFRATEN 5 durante el embarazo, para detectar hipotensión, oliguria o hiperpotasemia.

El uso de inhibidores de la ECA durante el segundo o tercer trimestre del embarazo puede causar lesiones y muerte al feto. También se han observado prematuridad, retardo del crecimiento intrauterino y persistencia del conducto arterioso, pero no es claro si estas anomalías fueron debidas a la exposición al inhibidor de la ECA. Si se administran inhibidores de la ECA durante el embarazo y se observa oligohidramnios, puede ser apropiado efectuar una prueba de estrés fetal por contracciones, o un perfil biofísico, según el número de semanas del embarazo. Se debe vigilar estrechamente a los recién nacidos que han estado expuestos in útero a inhibidores de la ECA, para detectar hipotensión, oliguria o hiperpotasemia. Si hay oliguria, se debe aplicar para sostener la presión arterial y la perfusión renal.

Madres lactantes: El enalapril

aparece en la leche materna, por lo que si se considera indispensable emplear este medicamento, la paciente debe dejar de amamantar.

Todos los inhibidores de la ECA corresponden al grupo C (durante el primer trimestre de embarazo) y D (segundo y tercer trimestre) de acuerdo a la clasificación de la FDA para drogas durante el embarazo.

PRESENTACIONES:

Cajas con 20 y 30 comprimidos.

INFRATEN ^{LASCA}

Enalapril maleato (SN)

Antihipertensivo

- 10 mg. x 30 comp. ran.
- 10 mg. x 100 comp. birran.

Comprimidos birranurados
VIA ORAL

FÓRMULA:

Cada comprimido birranurado contiene:

Enalapril maleato10 mg.
Excipientes

c.s.

CARACTERÍSTICAS:

El Enalapril maleato es un derivado de los aminoácidos L-Alanina y L-Prolina. Tras su administración oral, se absorbe rápidamente y posteriormente se hidroliza a enalaprilato, inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina (ECA), altamente específico, de larga duración de acción y sin grupo sulfhidrido.

MECANISMO DE ACCIÓN:

INFRATEN 10 es un agente inhibidor de la actividad de la enzima convertidora de la angiotensina en el sistema angiotensina – renina – aldosterona. Actúa como vasodilatador de los lechos arteriales y de los venosos al impedir la síntesis de la angiotensina II, poderosa hormona vasoconstrictora.

FARMACOCINÉTICA:

INFRATEN 10 se adsorbe en forma rápida y luego se hidroliza a enalaprilato, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina de acción prolongada y altamente específica.

INDICACIONES:

Tratamiento de todos los grados de hipertensión esencial y en la hipertensión renovascular. Puede emplearse como tratamiento inicial solo o concomitantemente con otros agentes antihipertensivos, especialmente diuréticos. INFRATEN 10 está indicado también en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con-

gestiva.

DOSIS USUAL Y MODO DE EMPLEO:

INFRATEN 10 dado que su absorción no se ve afectada por la comida, puede administrarse antes, durante o después de las comidas. La dosis usual diaria varía desde 10 a 40 mg., en todas las indicaciones. Se puede administrar INFRATEN 10 1 ó 2 veces al día. Hasta la fecha, la máxima dosis estudiada en el hombre es de 80 mg., al día. En presencia de insuficiencia renal, en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y en aquellos que están recibiendo tratamiento diurético, puede ser necesario emplear una dosis inicial más baja de INFRATEN 10 según se describe en cada caso concreto. Hipertensión arterial esencial. La dosis inicial recomendada es de 5 mg., administrada una vez al día. La dosis usual de mantenimiento es de 20 mg., una vez al día. Esta dosis debe ajustarse según las necesidades del paciente. En pacientes a partir de los 65 años de edad, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg. Hipertensión renovascular. Dado que en estos pacientes la tensión arterial y la función renal pueden ser particularmente sensibles a la inhibición de la ECA, el tratamiento debe comenzarse con una dosis inicial baja, de 2,5 a 5 mg., para ajustarla posteriormente según las necesidades del paciente. Se espera que la mayoría de los pacientes respondan a un comprimido de 20 mg., una vez al día. Tratamiento concomitante con diuréticos en hipertensión. Puede ocurrir hipotensión sintomática tras la dosis inicial de INFRATEN 10 mas probablemente en pacientes que están siendo tratados con diuréticos, por lo que se recomienda precaución, ya que estos pacientes pueden tener depleción de volumen o de sal. El tratamiento diurético debe suspenderse 2 ó 3 días antes del comienzo del tratamiento con INFRATEN 10. Si no fuese posible, la dosis inicial de INFRATEN 10 debe ser baja (2, 5 mg), para determinar el efecto inicial sobre la presión arterial y ajustar posteriormente la dosis a las necesidades del paciente. Insuficiencia Renal.: Generalmente los intervalos de dosificación de INFRATEN 10 deben prolongarse o bien disminuir la dosis. La dosis inicial es la siguiente: aclaración de creatinina menor de 80 mL/min. y mayor de 30 mL./min. (5 mg/día); aclaración de creatinina menor de 30 y mayor de 10 (2,5–5 mg./día); aclaración de creati-

na menos de 10 (2,5 mg en los días de diálisis). INFRATEN 10 es dializable. Los días en que los pacientes no estén en diálisis, la dosis debe ajustarse de acuerdo a la respuesta de la presión arterial. Insuficiencia cardíaca congestiva. La dosis de INFRATEN 10 en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (especialmente aquellos con función renal alterada o depleción de Sodio y/o volumen) debe ser baja (2,5 – 5 mg) y se debe administrar bajo estricta supervisión médica. Si es posible debe reducirse la dosis de diuréticos antes de iniciar el tratamiento. La aparición de hipotensión tras la dosis inicial de INFRATEN 10 no implica que ésta recurrirá durante el tratamiento crónico con INFRATEN 10 y no excluye el uso continuado del fármaco. La dosis usual de mantenimiento es de 10 a 20 mg., diarios, administrados en dosis únicas o divididas. Esta dosis debe alcanzarse por incrementos graduales tras la dosis inicial, puede llevarse a cabo durante un período de 2 a 4 semanas o más rápidamente si la presencia de signos y síntomas residuales de insuficiencia cardíaca la indican. Antes y después de comenzar el tratamiento con INFRATEN 10 debe controlarse estrechamente, la presión arterial y la función renal (ver precauciones) ya que se han descrito hipotensión y más raras veces fracaso subsecuente.

CONTRAINDICACIONES:

Pacientes con hipersensibilidad a este fármaco.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Hipotensión sintomática. La hipotensión sintomática tras la dosis inicial o en el curso del tratamiento es una eventualidad poco frecuente (2,3 % de los tratados en términos globales). En los pacientes hipertensos es más frecuente cuando existe depleción de volumen (tratamiento previo con diuréticos, restricción de sal en la dieta, diálisis, diarrea o vómitos) o en la hipertensión con renina alta, frecuentemente secundaria a enfermedad renovascular. En pacientes con insuficiencia cardíaca es más probable que aparezca en aquellos con grados más severos de insuficiencia cardíaca, reflejada por el uso de dosis elevadas de diuréticos de asa, hiponatremia o alteración renal funcional. Si desarrolla hipotensión, debe colocar al paciente en posición supina, y puede ser necesario administrar líquido oral para repleccionarle de volumen, o

suero salino normal por vía intravenosa. El tratamiento con INFRATEN 10 generalmente puede continuarse tras haber restaurado el volumen sanguíneo y una presión arterial eficaz. En algunos pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que tienen presión arterial normal o baja, pueden ocurrir un descenso adicional de la presión arterial sistémica con INFRATEN 10. Este efecto debe tenerse en cuenta y generalmente no constituye motivo para suspender el tratamiento. Si la hipotensión se hiciese sintomática, puede ser necesario reducir la dosis o suspender el tratamiento con INFRATEN 10. Función renal alterada: Los pacientes con insuficiencia renal pueden necesitar dosis menores o menos frecuentes de INFRATEN 10. En algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria de un riñón solitario o riñón trasplantado, se han observado incrementos en los niveles de urea y creatinina séricas, reversibles con la suspensión del tratamiento. Este hallazgo es especialmente probable en pacientes con insuficiencia renal. Algunos pacientes hipertensos con aparente ausencia de enfermedad renal previa, han desarrollado incrementos mínimos y generalmente transitorios, en la urea y creatinina séricas, especialmente cuando se administró concomitantemente con un diurético. Puede ser necesario entonces reducir la dosis de INFRATEN 10 o suspender el diurético. En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, la hipotensión tras el comienzo del tratamiento con INFRATEN 10 puede llevar a un ulterior deterioro de la función renal. En esta situación se ha descrito fracaso renal agudo generalmente reversible. Por lo tanto en estos tipos de pacientes se recomienda el control de la función renal en las primeras semanas de tratamiento. Hipersensibilidad, edema angio-neurótico. En pacientes tratados con inhibidores de la enzima de conversión, incluyendo INFRATEN 10, ha aparecido en raras ocasiones edema angio-neurótico de la cara, extremidades, párpados, lengua, glotis y/o laringe. En tales circunstancias, INFRATEN 10 debe suspenderse inmediatamente y el paciente debe permanecer en observación, hasta que desaparezca la tumefacción. En aquellos casos en que la tumefacción ha quedado confinada a la cara y párpados, la situación generalmente se resolvió sin tratamiento aunque los antihis-

tamínicos han sido útiles para mejorar los síntomas. El edema angioneurótico con edema laríngeo puede ser mortal. Cuando existe afectación de la lengua, glotis o laringe que produzca obstrucción de la vía aérea, debe administrarse inmediatamente por vía subcutánea epinefrina en solución 1:1000 (0,3 mL a 0,5 mL.) e instaurar otras medidas terapéuticas que se consideren apropiadas. Cirugía/anestesia. En pacientes que van a sufrir cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión, enalapril bloquea la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensatoria de renina. Si apareciese hipotensión y se considerase secundaria a este mecanismo puede ser corregida por expansión de volumen. Potasio sérico. El Potasio sérico generalmente permanece dentro de límites normales. En pacientes con insuficiencia renal, la administración de INFRATEN 10 puede llevar a elevación del Potasio sérico, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, diabetes mellitus, y/o diuréticos ahorradores de Potasio concomitantes. Empleo en el embarazo y madres lactantes: No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, INFRATEN 10 debe emplearse durante el embarazo sólo si el potencial beneficio justifica el riesgo potencial para el feto. Existe un riesgo potencial de hipotensión fetal, bajo peso al nacer y descenso de la perfusión renal o anuria en el feto tras la exposición uterina a los inhibidores de la enzima de conversión. Debido a que por la leche materna, se excretan muchos fármacos, debe tenerse precaución si se administra INFRATEN 10 a una madre lactante. Empleo en pediatría: INFRATEN 10 no se ha estudiado en niños.

REACCIONES ADVERSAS:

INFRATEN 10 ha demostrado ser generalmente bien tolerado. Los efectos secundarios comúnmente descritos fueron sensación de inestabilidad y cefalea. En el 2-3 % de pacientes se describieron fatigabilidad y astenia. Otros efectos secundarios, con una incidencia menor del 2 %, fueron hipotensión ortostática, síncope, náuseas, diarrea, calambres musculares y erupción cutánea. Se ha descrito tos seca y persistente con una frecuencia entre el 1 y el 2% y puede requerir la suspensión del tratamiento. Se ha comunicado raras veces la aparición de edema angioneurótico

de la cara, extremidades, párpados, lengua, glotis y/o laringe.

INTERACCIONES:

Puede ocurrir un efecto aditivo cuando se emplee INFRATEN 10 conjuntamente con otros fármacos antihipertensivos. Generalmente no se recomienda la utilización de suplementos de Potasio o diuréticos ahorradores de Potasio, ya que pueden producirse elevaciones significativas de Potasio sérico.

SOBREDOSIS:

Existen datos limitados respecto a la sobredosificación. La manifestación más probable de sobredosificación debe ser hipotensión que puede ser tratada, si fuese necesario, mediante infusión intravenosa de suero salino normal. El enalaprilato puede ser extraído de la circulación sistemática por medio de hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Centro Nacional de Toxicología del Centro de Emergencias Médicas "Dr. Luis María Argañá" - Av. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelos - Asunción.

RESTRICCIONES DE USO:

Incompatibilidades: No se han descripto.

PRESENTACION:

Cajas con 20, 30 y 100 comprimidos birranurados.

INFRATEN LASCA

Enalapril maleato (SN)

Antihipertensivo

- 20 mg. x 30 comp. birran.
- 20 mg. x 100 comp. birran.

Comprimidos birranurados
VIA ORAL

FÓRMULA:

Cada comprimido birranurado contiene:

Enalapril maleato20 mg.
Excipientesc.s.

CARACTERÍSTICAS:

El enalapril maleato, es un profármaco; es el éster etílico del diácido enalaprilato su forma activa. Pertenece al grupo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA).

MECANISMO DE ACCIÓN:

Enalapril maleato: 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 se transforma por hidrólisis en enalaprilato, sustancia que inhibe 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 la aldosterona.

La ECA es idéntica a la cininasa II, por lo que el enalapril también puede bloquear la degradación de la bradicinina, un potente péptido vasodilatador. 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 éste 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, el enalapril tiene acción antihipertensiva aún en los casos de hipertensión con renina baja.

El enalapril maleato disminuye la presión arterial de los pacientes hipertensos 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 arterial puede requerir varias semanas de tratamiento. La interrupción brusca del tratamiento con enalapril maleato 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 inicia al cabo de la primera hora, y la disminución máxima de la presión ocurre 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.

En estudios hemodinámicos realizados en pacientes con hipertensión esencial, la disminución de la presión arterial se acompaña de una reducción de la resistencia arterial periférica, con ligero aumento del gasto cardíaco y poco o ningún cambio de la frecuencia cardíaca.

Después de la administración de enalapril maleato aumenta el flujo sanguíneo renal, pero no cambia el índice de filtración glomerular. Sin embargo, este ín-

dice generalmente aumenta en pacientes que lo tenían bajo antes del tratamiento.

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

FARMACOCINÉTICA:

Enalapril maleato: Administrado por vía oral se absorbe rápidamente y produce concentraciones séricas máximas de enalapril en un término de una hora. Basándose en su recuperación de la orina, la fracción que se absorbe del enalapril administrado por vía oral es de 60% aproximadamente.

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

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

Excepto por su conversión en enalaprilato, no hay indicios de ninguna otra transformación metabólica significativa del enalapril. La curva de concentración sérica del enalaprilato muestra una fase terminal prolongada, asociada al parecer con su unión con la ECA.

En sujetos con función renal normal, las concentraciones séricas de enalaprilato alcanzaron su estado de equilibrio al cuarto día de administración de enalapril maleato. La semivida efectiva para la acumulación de enalaprilato tras la administración de dosis repetidas de enalapril maleato por vía oral es de 11 horas. La absorción del enalapril maleato no es modificada por la presencia de alimentos en el tracto digestivo. Los porcentajes de absorción y de hidrólisis del enalapril son similares con las diversas dosis comprendidas dentro de los límites terapéuticos recomendados.

INDICACIONES:

INFRATEN 20 está indicado en los casos de hipertensión arterial en que es apropiado emplear un tratamiento a base de enalapril. Insuficiencia cardiaca congestiva,

como vasodilatador.

DOSIS USUAL Y MODO DE EMPLEO:

Hipertensión: En la hipertensión la dosificación inicial usual es de 5 mg., al día. Si es necesario, se puede aumentar la dosis de acuerdo a la respuesta clínica (generalmente después de una o dos semanas. La dosis de mantenimiento es de 10 a 40 mg. en dosis única diaria o en dos dosis por día.

Tratamiento diurético previo: Pueden aparecer síntomas de hipotensión después de la primera dosis, sobre todo en pacientes con disminución del volumen circulante o déficit de sal como resultado de un tratamiento previo con diuréticos. Se debe suspender la administración del diurético dos o tres días antes de empezar el tratamiento con enalapril o iniciar con dosis mínimas de 2.5 mg., salvo mejor criterio médico.

Vasodilatador, insuficiencia cardiaca congestiva. Dosis inicial de 2.5 mg. una o dos veces por día, esta dosis debe ser ajustada/aumentada después de algunos días o semanas de acuerdo a la respuesta clínica.

CONTRAINDICACIONES:

Anuria. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto o antecedentes de edema angioneurótico, relacionado con la administración de un inhibidor de la ECA. Hipersensibilidad a otros medicamentos sulfonamídicos.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Hipotensión arterial: Como ocurre con todos los tratamientos antihipertensivos, algunos pacientes pueden presentar síntomas de hipotensión.

Se debe prestar particular atención al tratar 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, se debe poner al paciente en decúbito y, si es necesario, se le debe administrar solución salina isotónica por vía intravenosa. Después de restablecer el volumen circulante efectivo y la presión arterial, se puede reanudar el tratamiento con una dosificación menor o con dosis adecuadas.

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 san-

guínea y de la creatinina sérica al administrarles inhibidores de la ECA, que generalmente han cesado al suspender ese tratamiento.

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 considera que la hipotensión es producida por este mecanismo, se puede corregir aumentando el volumen plasmático.

Hipersensibilidad/edema angioneurótico: Se han reportado raros casos de edema angioneurótico en la cara, las extremidades, los labios, la lengua, la glotis y/o la laringe en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo el enalapril maleato, lo cual puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. En esos casos se debe suspender de inmediato la administración del medicamento 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 a la lengua, la glotis o la laringe, puede llegar a provocar obstrucción respiratoria, por lo que se debe administrar rápidamente el tratamiento apropiado, como solución de epinefrina al 1:1,000 (0.3 a 0.5 mL.) por vía subcutánea.

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.

En pacientes con insuficiencia renal se debe disminuir la dosis. Han ocurrido reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alto flujo 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.

Pacientes de edad avanzada: En los estudios clínicos, la eficacia y la tolerabilidad de la administración de enalapril maleato fueron similares en pacientes hipertensos de edad avanzada y en otros más jóvenes.

Existen reportes sobre la administración de enalapril en pacientes pediátricos hipertensos. No se recomienda el uso en neonatos y en pacientes pediátricos con un índice de filtración glomerular $<30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$.

REACCIONES ADVERSAS:

INFRATEN 20 es generalmente bien tolerado. En los estudios clínicos, los efectos colaterales han sido casi siempre leves y pasajeros, y en la mayoría de los casos no ha sido necesario interrumpir el tratamiento.

Los efectos colaterales clínicos más comunes son mareos y cefalea fatiga, que generalmente mejoran con la reducción de la dosificación y rara vez es necesario suspender el tratamiento.

Otros efectos colaterales, observados en 1 a 2% de los pacientes, fueron, hipotensión ortostática, síncope, náusea, diarrea, calambres musculares, erupción cutánea y tos. Con menos frecuencia, se han observado disfunción renal, insuficiencia renal y oliguria.

Otros efectos colaterales menos frecuentes son:

Cardiovasculares: Síncope, hipotensión arterial, palpitaciones, taquicardia, dolor en el pecho.

Gastrointestinales: Pancreatitis, diarrea, vómito, dispepsia, dolor abdominal, flatulencia, estreñimiento.

Neurológicos y psíquicos: Insomnio, somnolencia, parestias, vértigo, nerviosismo.

Respiratorios: Disnea.

Cutáneos: Síndrome de Stevens-Johnson, erupción, prurito, diaforesis.

Otros: Disfunción renal, insuficiencia renal, disminución de la libido, sequedad de boca, gota, tinnitus, artralgia. También impotencia; rubefacción; disgeusia; tinnitus; glositis; visión borrosa.

Se ha observado un complejo sintomático que puede incluir fiebre, serositis, vasculitis, mialgia, miositis, artralgia/artritis, anticuerpos antinucleares, aumento de la velocidad de sedimentación globular, eosinofilia y leucocitosis. También puede ocurrir erupción, fotosensibilidad u otras manifestaciones cutáneas. Hipersensibilidad/edema angioneurótico: Ha habido raros casos de edema angioneurótico de la cara, las extremidades, los labios, la lengua, la glotis y/o la laringe.

Otros: También se han reporta-

do: fiebre, serositis, basculitas, 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.

INTERACCIONES:

Otros antihipertensivos: Cuando se emplea enalapril maleato al mismo tiempo que otro agente antihipertensivo, puede haber un efecto aditivo.

Potasio sérico: Generalmente, el efecto del enalapril atenúa la pérdida de Potasio causada por los diuréticos tiacídicos, y el Potasio sérico suele mantenerse dentro de los límites normales. 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.

Litio: En general, no se debe administrar litio con inhibidores de la ECA, pues éstos disminuyen la depuración renal del litio y aumentan mucho el riesgo de toxicidad de éste.

En pacientes con función renal comprometida que son tratados simultáneamente con antiinflamatorios no esteroides e inhibidores de la ECA puede resultar en un mayor deterioro de la función renal. Estos efectos son usualmente reversibles.

SOBREDOSIS:

No existe información específica acerca del tratamiento de la sobredosificación de INFRATEN 20. El tratamiento es sintomático y de sostén. Se debe suspender la administración de INFRATEN 20 y observar cuidadosamente al paciente.

Se sugiere provocar el vómito si la ingestión es reciente, y corregir la deshidratación, el desequilibrio electrolítico y la hipotensión.

Enalapril maleato: Las manifestaciones más notorias de la sobredosificación de enalapril que se han observado hasta ahora han sido hipotensión arterial intensa a partir de unas seis horas después de la ingestión de los comprimidos (por bloqueo del sistema renina-angiotensina), y estupor.

Se han observado concentraciones séricas de enalaprilato 100 y 200 veces mayores que las usualmente producidas por dosis terapéuticas, después de la ingestión de 300 mg. y 440 mg., de enalapril maleato, respectivamente. El enalaprilato es dialis-

able.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Centro Nacional de Toxicología del Centro de Emergencias Médicas "Dr. Luis María Argaña" – Av. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelos - Asunción.

PRESENTACIONES:

Caja con 20, 30 y 100 comprimidos birranurados.

INFRATEN ^{LASCA}

Enalapril maleato, alcohol bencilo

Antihipertensivo

- Sol. iny. x 1 vial x 2 mL.

INFRATEN D ^{LASCA}

Enalapril maleato (SN), hidrocloreotiazida (ME)

Antihipertensivo, diurético

- Comp. ran caja x 30