

NAPRILAN®

ENALAPRIL MALEATO

FÓRMULA

Naprilan 10 mg: cada comprimido contiene Enalapril Maleato: 10 mg. Exc. Cap. 1 comprimido. **Naprilan 20 mg:** cada comprimido contiene Enalapril Maleato: 20 mg. Exc. Cap. 1 comprimido.

DESCRIPCIÓN

El enalapril es el profármaco del enalaprilato, un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA). Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, código ATC: C09AA. **Mecanismo de acción:** enalapril, después de ser hidrolizado a enalaprilato, inhibe la enzima de conversión de la angiotensina. La ECA es una peptidil-diesterasa que cataliza la conversión de la angiotensina I a la angiotensina II, una sustancia vasoconstrictora. La angiotensina II también estimula la secreción de aldosterona por la corteza suprarenal. Los efectos beneficiosos de enalapril en la hipertensión y la insuficiencia cardíaca se deben a la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La inhibición de la ECA lleva consigo una disminución de los niveles plasmáticos de angiotensina II produciendo una disminución de la respuesta vasopresora y de la secreción de aldosterona.

La ECA es idéntica a la quimasa. Por tanto, enalapril también puede bloquear la degradación de bradiquina, un potente péptido vasodopresor. Sin embargo, aún no se ha determinado la importancia de éste en los efectos terapéuticos de enalapril.

Aunque se cree que el mecanismo por el que enalapril disminuye la presión arterial es principalmente la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, enalapril tiene acción antihipertensiva también en pacientes con reñina baja.

Farmacocinética y metabolismo: después de la administración oral del enalapril se observan unas concentraciones séricas máximas al cabo de 1 hora. A partir de los datos de la excreción urinaria, se deduce que el enalapril se absorbe en un 60% aproximadamente. La absorción no es afectada por la presencia de alimento en el tracto digestivo. Una vez absorbido, el enalapril se hidroliza a enalaprilato, el verdadero inhibidor de la ECA. Las concentraciones máximas de enalapril se alcanzan unas 4 horas después de una dosis oral. Los iones principales en la orina son enalaprilato, que representa aproximadamente el 40 % de la dosis y enalapril intacto (aproximadamente el 20%). La semivida de eliminación efectiva, determinada a partir de dosis orales de dosis cada tres mililitros es de unas 11 horas. La biodisponibilidad del enalapril y del enalaprilato en pacientes con insuficiencia renal es similar a la de los pacientes con función renal normal hasta llegar a una filtración glomerular 30 ml/min, momento en el que aumenta el tiempo para llegar a la concentración máxima del fármaco y las concentraciones de equilibrio. En presencia de este grado de insuficiencia renal, también se prolonga la semivida de eliminación.

Insuficiencia renal: La eliminación de enalapril y enalaprilato en pacientes con insuficiencia renal está aumentada. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (depuración de creatinina 40-60 ml/min), el ABC de enalaprilato en el estado de equilibrio fue aproximadamente 2 veces superior al de pacientes con función renal normal después de la administración de 5 mg una vez al día. En la insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min), el ABC aumentó aproximadamente 8 veces. La semivida eficaz de enalaprilato después de múltiples dosis de maleato de enalapril se prolonga en etapa de la insuficiencia renal y el tiempo hasta el estado de equilibrio se retrasa. (Véase Posología). Enalaprilato puede eliminarse de la circulación general por hemodilísis. El aclaramiento en diálisis es de 62 ml/min.

Niños y adolescentes: Un estudio farmacocinético con dosis múltiples en 40 niños (varones y mujeres) hipertensos con edemas comprendidos entre los 2 meses y 16 años después de la administración oral de 0,07 a 0,14 mg/kg de maleato de enalapril no mostró diferencias importantes en la farmacocinética de enalaprilato comparado con datos históricos en adultos. Los datos indican un aumento del ABC (normalizada a la dosis por peso corporal) al aumentar la edad, sin embargo, no se observó un aumento del ABC cuando los datos se normalizaron en función del área de la superficie corporal. En el estado de equilibrio, la semivida media eficaz de acumulación de enalaprilato fue de 14 horas.

Farmacodinamia: la administración de enalapril a pacientes con hipertensión ligera a moderada ocasiona la reducción de la presión arterial tanto en posición supina como de pie, sin que se observe un componente ortostático. La hipertensión postural sintomática es infrecuente, aunque puede darse en pacientes con depleción de volumen.

En la mayoría de los pacientes estudiados, después de una dosis oral de enalapril, el inicio del efecto antihipertensivo se observa una hora después de la administración, produciéndose la máxima reducción de la presión arterial a las 6 horas. A las dosis recomendadas el efecto antihipertensivo se mantiene al menos durante 24 horas, aunque en algunos pacientes hay que esperar algunas semanas para que se alcance la reducción óptima de la presión arterial. Los efectos antihipertensivos del enalapril se mantienen durante la administración crónica del fármaco y no se han observado efectos de rebote hipertensivos cuando se ha discontinuado la medicación de forma abrupta.

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 enalapril, aumento el flujo sanguíneo renal, el índice de filtración glomerular no cambió. No hubo indicios de retención de sodio o de agua. Sin embargo, generalmente los índices aumentaron en los pacientes que tenían el índice de filtración glomerular bajo antes del tratamiento.

En estudios clínicos a corto plazo en pacientes diabéticos y no diabéticos con nefropatía, se observaron disminuciones de enalapril de la excreción urinaria de IgG y de proteína total después de la administración de enalapril.

En pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con digital y diuréticos, el tratamiento con enalapril oral se asocia con disminuciones de la resistencia periférica y de la presión arterial. El gasto cardíaco aumenta, mientras que la frecuencia (que suele estar elevada en pacientes con insuficiencia cardíaca) disminuye. También desciende la presión capilar pulmonar en cuña. Mejora la tolerancia al esfuerzo y la intensidad de la insuficiencia cardíaca valorados según los criterios de la New York Heart Association. Todos esos efectos se mantienen durante el tratamiento prolongado.

En pacientes con insuficiencia cardíaca leve a moderada, enalapril retrasa la diatrosis/hipertrofia e insuficiencia cardíaca progresiva, como se demuestra por la reducción de los volúmenes telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo y la mejora de la fracción de eyección.

INDICACIONES

- Tratamiento de la hipertensión arterial esencial.
- Tratamiento de la insuficiencia cardíaca sintomática.
- Prevención de la insuficiencia cardíaca sintomática en pacientes con disfunción ventricular izquierda

asistémica (fracción de eyección \leq 35%).

POSOLÓGIA

Los síntomas no afectan a la absorción del enalapril.

La dosis debe ser individualizada según el perfil del paciente y la respuesta de la presión arterial (véase Advertencias y precauciones especiales de uso).

Hipertensión Arterial Esencial: La dosificación inicial es de 5 mg hasta un máximo de 20 mg, dependiendo del grado de hipertensión y del estado del paciente. Naprilan se administra una vez al día. En la hipertensión leve, la dosis inicial recomendada es de 5 a 10 mg. Los pacientes con un sistema renina-angiotensina-aldosterona muy activo (p. ej., hipertensión renovascular, así y/o depleción de volumen, descompensación cardíaca o hipertensión grave) pueden experimentar una caída excesiva de la presión arterial después de la dosis inicial. En estos pacientes se recomienda una dosis de inicio de 5 mg o menos y el inicio del tratamiento debe realizarse bajo supervisión médica.

Un tratamiento previo con dosis elevadas de diuréticos puede causar depleción de volumen y riesgo de hipotensión cuando se inicia el tratamiento con enalapril. En estos pacientes se recomienda una dosis de inicio de 5 mg o menos. Si es posible, se debe interrumpir el tratamiento con diuréticos durante 2-3 días antes de iniciar el tratamiento con enalapril. Se debe vigilar la función renal y la concentración de potasio sérico.

La dosis habitual de mantenimiento es de 10 mg al día. La dosis máxima de mantenimiento es 40 mg al día.

Insuficiencia cardíaca/Disfunción ventricular izquierda sintomática: En el tratamiento de la insuficiencia cardíaca sintomática, NAPRILAN se utiliza junto con diuréticos y, si es apropiado, con betabloqueantes. La dosis inicial de enalapril en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática o disfunción ventricular izquierda sintomática es de 2,5 mg y se debe administrar bajo estrecha supervisión médica para determinar el efecto inicial sobre la presión arterial. Si no se produce hipotensión sintomática después del inicio del tratamiento de la insuficiencia cardíaca con NAPRILAN, o si aparece y se trata con éxito, debe aumentarse la dosis gradualmente hasta la dosis de mantenimiento habitual de 20 mg, administrada en una o dos tomas, según la tolerancia del paciente. Este ajuste de la dosis puede realizarse a lo largo de un período de 2 a 4 semanas. La dosis máxima es de 40 mg al día administrada en dos tomas. Ajuste sistemático de dosis de enalapril en pacientes con insuficiencia cardíaca/disfunción ventricular izquierda sintomática.

Semana	Dosis
Semana 1	Dosis 1 a 3: 2,5 mg/día* en dosis única
Semana 2	Dosis 4 a 7: 5 mg/día en dos tomas
Semana 3	10 mg/día en dosis única en dos tomas
Semana 3 y 4	20 mg/día en dosis única en dos tomas

** En los pacientes con insuficiencia renal o que reciben diuréticos deben adaptarse precauciones especiales (véase Advertencias y precauciones especiales de uso). Debe controlarse cuidadosamente la presión arterial y la función renal tanto antes como después de iniciar el tratamiento con enalapril (véase Advertencias y precauciones especiales de uso), porque ha habido casos de hipotensión (y más raramente) de insuficiencia renal consiguiente. En pacientes tratados con diuréticos, si es posible, se debe disminuir la dosis de éstos antes de iniciar el tratamiento con enalapril. La aparición de hipotensión al administrar la primera dosis de enalapril no significa que la hipertensión vuelva a aparecer durante el tratamiento prolongado, y no impide el uso continuado del medicamento. También se debe vigilar la concentración de potasio sérico y la función renal.*

Posología en insuficiencia renal: Como regla general, se deben prolongar los intervalos entre las dosis de enalapril y/o reducirse la posología.

Depuración de creatinina (CrCl) ml/min	Dosis inicial (mg/día)
30 a 80 ml/min	5 - 10 mg
10 a 29 ml/min	2,5 mg
<10 ml/min	2,5 mg en los días de diálisis**

* Véase Advertencias y precauciones especiales de uso - Pacientes en hemodilísis.

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

Posología en ancianos: La dosis debe adecuarse a la función renal del paciente anciano (véase Advertencias y precauciones especiales de uso, Deterioro de la función renal).

Uso pediátrico: Hay limitada experiencia en estudios clínicos sobre el uso de enalapril en pacientes pediátricos hipertensos (véase Advertencias y precauciones especiales de uso, y Propiedades farmacocinéticas).

Para los pacientes que pueden tomar los comprimidos, la dosis debe ser individualizada según el perfil del paciente y la respuesta de la presión arterial. La dosis inicial recomendada es de 2,5 mg en pacientes de 20 a <50 kg y de 5 mg en pacientes > 50 kg. El enalapril se administra una vez al día. Se debe ajustar la dosis según las necesidades del paciente hasta un máximo de 20 mg al día en pacientes de 20 a <50 kg y 40 mg en pacientes de > 50 kg. (Véase Advertencias y precauciones especiales de uso).

CONTRINDICACIONES

- Hipersensibilidad al enalapril, a cualquier de los excipientes o a cualquier otro inhibidor de la ECA.
- Antecedentes de angioedema asociado con tratamiento previo con inhibidor de la ECA.
- Angioedema hereditario o idiosincrásico.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (véase Embarazo y lactancia).
- El uso concomitante de enalapril con medicamentos con aliskirán está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFC <50 ml/min) (7,3 mg).
- Uso concomitante de sacubitril/valsartán. El tratamiento con enalapril no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartán.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Insuficiencia Sintomática: Raramente se observa hipotensión ortostática en pacientes hipertensos no complicados. Es más probable que ocurra hipotensión si el paciente hipertensivo que recibe enalapril tiene disminuido el volumen circulatorio debido, por ejemplo, a tratamiento con diuréticos, restricción de la ingestión de sal, diálisis, diarrea o vómito (véase Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Reacciones secundarias). En pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión sintomática. Esta es más probable que ocurra en aquellos pacientes con grados más graves de insuficiencia cardíaca, como se refleja por el uso de dosis altas de diuréticos del asa, hipotensión o insuficiencia renal funcional. Se debe vigilar cuidadosamente a estos pacientes tanto al iniciar el tratamiento como cada día de su uso. La insuficiencia cardíaca sintomática puede ser aplicables a pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, en los que una

disminución excesiva de la presión arterial podría ocasionar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si se produce hipotensión se debe colocar 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 dosis posteriores, que generalmente puede administrarse sin problemas una vez que la presión arterial ha aumentado después de la expansión de volumen.

En algunos pacientes con insuficiencia cardíaca y presión arterial normal o baja, Naprilan puede ocasionar un descenso adicional de la presión arterial sistólica. 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 del diurético y/o de Naprilan.

Efectos de la vejiga arterial o mitral / Miocardiopatía hipertrofica: Como todos los vasodilatadores, los inhibidores de la ECA deben administrarse con precaución a pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo y evitarse en casos de shock (choque) cardíogeno y obstrucción hemodinámicamente significativa.

Insuficiencia renal: En caso de insuficiencia renal (depuración de creatinina < 80 ml/min) es necesario ajustar la dosis inicial de enalapril en función del "clearance" de creatinina del paciente (véase Posología y forma de administración) y posteriormente en función de la respuesta del paciente al tratamiento. En estos pacientes, la práctica médica habitual incluye controles regulares del potasio sérico y la creatinina.

Se ha comunicado insuficiencia renal en asociación con enalapril principalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal. Esta falla renal es habitualmente reversible si es precozmente diagnosticada y tratada adecuadamente.

Algunos pacientes hipertensos sin indicios de enfermedad renal preexistente, han presentado aumento de la urea sanguínea y la creatinina cuando se les ha administrado enalapril al mismo tiempo que un diurético. Puede ser necesario disminuir la dosificación de enalapril y/o suspender la administración del diurético. Este contexto aumenta la posibilidad de que exista estenosis de la arteria renal subyacente no diagnosticada (véase Advertencias y precauciones especiales de empleo, Hipertensión renovascular).

Hipertensión renovascular: Cuando los pacientes que presentan estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria renal de un único riñón funcionalmente reciben tratamiento con inhibidores de la ECA, aumenta el riesgo de hipotensión e insuficiencia renal. Puede darse cierta pérdida de función renal con pequeñas variaciones de creatinina sérica. En estos pacientes el tratamiento se inicia bajo estrecha vigilancia médica con dosis bajas, ajuste cuidadoso de la dosis y control de la función renal.

Trasplante de riñón: No hay experiencia relativa a la administración de Naprilan en pacientes con un trasplante reciente de riñón. Por tanto, no se recomienda el tratamiento con Naprilan.

Insuficiencia hepática: En casos raros, los inhibidores de la ECA se han asociado a un síndrome que comienza con ictericia colestásica y progresa hasta necrosis hepática fulminante y (en ocasiones) muerte. Se desconoce el mecanismo de este síndrome. Si un paciente que recibe tratamiento con inhibidores de la ECA presenta ictericia o elevaciones importantes de las enzimas hepáticas, se suspenderá la administración del inhibidor de la ECA y será sometido al seguimiento médico apropiado.

Neutropenia/agranulocitosis: En pacientes tratados con inhibidores de la ECA se ha comunicado casos de neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia. En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones, la neutropenia es rara. Debe utilizarse enalapril con extrema precaución en pacientes con enfermedad del colágeno vascular sometidos a tratamiento inmunosupresor; tratamiento con allopurinol o procainamida, o que presenten una combinación de estas complicaciones, sobre todo si la función renal estaba alterada previamente. Algunos de ellos desarrollaron infecciones graves que en unos pocos casos no respondieron al tratamiento antibiótico intravenoso. Si en estos pacientes se emplea enalapril, hay que considerar la realización periódica de recuento de leucocitos para informar sobre cualquier signo de infección.

Hipersensibilidad/edema angioedematoso: Ha aparecido edema angioedematoso de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y laringe en pacientes tratados con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, incluyendo enalapril. Esto puede suceder en cualquier momento durante el tratamiento. En estos casos, se debe suspender de inmediato la administración de enalapril y se establecerá una vigilancia adecuada hasta asegurarse de la completa resolución de los síntomas antes de dar de alta al paciente. En aquellos casos en los que el edema se ha limitado a la cara y los labios, generalmente se resuelve sin ningún tratamiento, aunque la administración de antihistamínicos ha sido útil para aliviar los síntomas.

El edema angioedematoso asociado a edema de laringe puede ser mortal. Si afecta a la lengua, la glotis o la laringe puede provocar obstrucción respiratoria, por lo que se debe administrar rápidamente el tratamiento apropiado, que puede incluir una solución de adrenalina al 1:1.000 (0,3 ml a 0,5 ml) por vía subcutánea y/o medidas para asegurar una vía aérea permeable. Se ha comunicado que las personas de raza negra que reciben inhibidores de la ECA tienen una mayor incidencia de angioedema comparado con otras etnias. Los pacientes con antecedentes de edema angioedematoso no relacionado con un tratamiento de inhibidores de la ECA, pueden tener un mayor riesgo de angioedema al ser tratados con un inhibidor de la ECA. (Véase también Contraindicaciones).

Reacciones anafilácticas durante la desensibilización a himenópteros: Raramente, pacientes que han recibido inhibidores de la ECA durante la desensibilización con veneno de himenópteros han sufrido reacciones anafilácticas potencialmente mortales. Estas reacciones se evitaban suspendiendo temporalmente el tratamiento con el inhibidor de la ECA antes de cada dosis de desensibilización.

Reacciones anafilácticas en el curso de aféresis con LDL: En casos raros, algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA durante una aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con dextrán sulfato han sufrido reacciones anafilácticas potencialmente mortales. Estas reacciones se evitaron suspendiendo temporalmente el tratamiento con el inhibidor de la ECA antes de cada aféresis.

Pacientes en hemodilísis: Se han comunicado reacciones anafilácticas en pacientes dializados con membranas de alto flujo (p. ej., AN 69S) tratadas de forma concomitante con un inhibidor de la ECA. En estos casos, debe considerarse la posibilidad de usar un tipo diferente de membrana de diálisis o una clase diferente de agente antihipertensivo.

Pacientes diabéticos: En pacientes diabéticos tratados con antihipertensores orales o insulina, se debe vigilar estrechamente el control glucémico durante el primer mes de tratamiento con un inhibidor de la ECA. (Véase Interacciones).

Tox: Se ha comunicado la aparición de tox con el uso de inhibidores de la ECA. Las tox es característicamente no productiva y persistente, y desaparece al suspender el tratamiento. Las tox inducida por inhibidores de la ECA debe considerarse como

parte del diagnóstico diferencial de la IS.

Cirugía anestésica: En los pacientes sometidos a operaciones de cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que provocan hipotensión, 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.

Hipertensión: Se han observado elevaciones en el potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo enalapril. Los pacientes con riesgo de desarrollar hipotensión en aquellos con insuficiencia renal, diabetes mellitus, o aquellos utilizando concomitantemente diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio; o aquellos pacientes que tomen otros fármacos asociados con elevaciones del potasio sérico (p. ej. heparina). Si el uso concomitante de los fármacos mencionados anteriormente se considera necesario, se recomienda la monitorización constante del potasio sérico.

Lilo: Normalmente no se recomienda la combinación de lilo y enalapril (véase Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hipotensión y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén. Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Uso pediátrico: Hay limitada experiencia sobre la seguridad y eficacia en niños hipertensos > 6 años, pero no hay experiencia en otras indicaciones. Hay limitados datos disponibles sobre la farmacocinética en niños menores de 2 meses. (Véase también Posología y forma de administración, Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas). No se recomienda Naprilan en niños en otra indicación distinta a la hipertensión.

No se recomienda el uso de enalapril en recién nacidos y pacientes pediátricos con filtración glomerular < 30 ml/min/1,73 m², ya que no hay datos disponibles. (Véase Posología y forma de administración).

Embarazo y lactancia: No se debe utilizar enalapril durante el primer trimestre del embarazo. Naprilan está contraindicado en el segundo y tercer trimestres del embarazo (véase Contraindicaciones). Cuando el embarazo sea detectado, se debe interrumpir el tratamiento con enalapril tan pronto como sea posible (véase Embarazo y lactancia). No se recomienda el uso de enalapril durante la lactancia materna.

Diferencias étnicas: Como sucede con otros inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, aparentemente, enalapril es menos efectivo disminuyendo la presión arterial en pacientes de raza negra que en otras etnias, posiblemente debido a una mayor prevalencia de situaciones de niveles bajos de renina en los pacientes hipertensos de raza negra.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo: No se debe utilizar enalapril durante el primer trimestre del embarazo. Cuando se planea o se confirma un embarazo, debe suspenderse su administración y utilizar un tratamiento alternativo. Aunque no se han realizado estudios controlados con inhibidores de la ECA en humanos, un limitado número de casos con exposición durante el primer trimestre no han manifestado malformaciones inducidas de toxicidad para el feto humano.

Enalapril está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres del embarazo.

La exposición prolongada a enalapril durante el segundo y tercer trimestre del embarazo produce toxicidad para el feto humano (alteración de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad en recién nacidos (insuficiencia renal, hipotensión, hipotensión).

Si la exposición a enalapril ha ocurrido durante el segundo trimestre del embarazo, se recomienda hacer una revisión ecográfica de la función renal y del cráneo.

Los recién nacidos de madres que hayan tomado Naprilan deben ser observados estrechamente en relación a hipotensión, oliguria e hipotensión. El enalapril atraviesa la placenta y ha sido extraído de la circulación neonatal mediante diálisis peritoneal con algún beneficio clínico. Teóricamente puede ser extraído por exanguinotransfusión.

Lactancia: Enalapril y enalaprilato se excretan en la leche humana pero no se han determinado sus efectos en el lactante. Por tanto, se desaconseja el uso de enalapril en la lactancia.

INTERACCIONES

Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio: Los inhibidores de la ECA reducen la pérdida de potasio inducida por los diuréticos. Los diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, triamtereno o amiloride), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio pueden producir incrementos significativos del potasio sérico. Si está indicado el uso concomitante debido a una demostrada hipokalemia, deben utilizarse con precaución y con frecuente medición del potasio sérico (véase Advertencias y precauciones especiales de uso).

Diuréticos (furolato o diuréticos de asa): El tratamiento previo con dosis elevadas de diuréticos puede producir depleción de volumen y riesgo de hipotensión al iniciar el tratamiento con enalapril (véase Advertencias y precauciones especiales de uso). Se puede reducir el efecto hipotensor suspendiendo la administración del diurético, aumentando el volumen o la ingesta de sal o iniciando el tratamiento con una dosis baja de enalapril.

Otros fármacos antihipertensivos: La administración concomitante de otros antihipertensivos puede aumentar los efectos hipotensores de enalapril. El uso concomitante con nitroglicerina y otros nitratos, u otros vasodilatadores, puede reducir aún más la presión arterial.

Lilo: Se han comunicado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de lilo y potenciar el riesgo de toxicidad por lilo. No se recomienda el uso de enalapril con lilo, pero si la combinación se considera necesaria, se deberán vigilar cuidadosamente las concentraciones séricas de lilo (véase Advertencias y precauciones especiales de uso).

Antihipertensivos tóxicos / Antihipertensivos / Anestésicos / Estupefacientes: El uso concomitante de algunos anestésicos, antihipertensivos tóxicos y antihipertensivos con inhibidores de la ECA puede reducir aún más la presión arterial (véase Advertencias y precauciones especiales de uso).

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES): La administración crónica de AINES puede reducir el efecto antihipertensivo de un inhibidor de la ECA.

Los AINES y los inhibidores de la ECA tienen un efecto adicional sobre el incremento del potasio sérico y pueden provocar deterioro de la función renal. Estos efectos generalmente son reversibles. Raramente puede producirse insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes con función renal comprometida como ancianos o pacientes deshidratados.

Simpaticomiméticos: Los simpaticomiméticos pueden reducir los efectos antihipertensivos de los inhibidores de la ECA.

Antiobedientes: Estudios epidemiológicos han sugerido que la administración concomitante de inhibidores de la ECA y medicamentos antiobedientes (insulinas, hipoglucemiantes orales) pueden causar un efecto mayor del descenso de la glucosa en sangre, con riesgo de hipoglucemia. Es más probable que este fenómeno ocurra durante las primeras semanas de tratamiento combinado y en pacientes con insuficiencia renal.

Alcohol: El alcohol potencia el efecto hipotensor de los inhibidores de la ECA. Enalapril puede administrarse sin peligro concomitantemente con ácido acetilsalicílico (a dosis cardiológicas), trombolíticos y betabloqueantes.

EFECTOS SECUNDARIOS

Las reacciones adversas comunicadas para enalapril se detallan a continuación:

La clasificación se ha realizado según la convención de MedDRA por órganos y sistemas y según frecuencias del siguiente modo: muy frecuentes (>1/10), frecuentes (≥ 1/100 < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 < 1/10.000), y no conocidas (no pueden ser estimadas con los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: Poco frecuentes: anemia (incluyendo anemia aplásica y hemolítica); Raras: neutropenia, disecsis de la hemoglobina, disecsis del hematocrito, trombocitopenia, agranulocitosis, depresión de la médula ósea, pancitopenia, linfadenopatía, enfermedades autoinmunes.

Trastornos endocrinos:

Frecuencia no conocida: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).

Frecuencia no conocida: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Poco frecuentes: hipoglucemia.

Trastornos del sistema nervioso y psiquiátrico: Frecuentes: cefalea, depresión. Poco frecuentes: confusión, somnolencia, insomnio, nerviosismo, parestesia, vértigo. Raras: alteraciones del sueño, problemas de sueño.

Trastornos oculares: Muy frecuentes: visión borrosa.

Trastornos cardíacos y vasculares: Muy frecuentes: mareos. Frecuentes: hipotensión (incluyendo hipotensión ortostática), síncope, dolor torácico, trastornos del ritmo cardíaco, angina de pecho, taquicardia. Poco frecuentes: hipotensión ortostática, palpitaciones, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, posiblemente secundario a una excesiva hipotensión en pacientes de alto riesgo. Raras: fenómeno de Raynaud.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Muy frecuentes: tos. Frecuentes: disnea. Poco frecuentes: rinitis, pior de garganta y roncquera, broncoespasmo/asma. Raras: infiltrados pulmonares, rinitis, alveolitis alérgica/neumonía eosinofílica.

Trastornos gastrointestinales: Muy frecuentes: náuseas. Frecuentes: diarrea, dolor abdominal, alteración del gusto. Poco frecuentes: ileo, pancreatitis, vómitos, dispepsia, estreñimiento, anorexia, irritación gástrica, boca seca, erupción eripélica. Raras: estomatitis/bullosis, glositis. Muy raras: angiodinamia intestinal.

Trastornos hepato-biliares: Raras: insuficiencia hepática, hepatitis - hepatocelular o colestática, hepatitis incluyendo necrosis, colestasis (incluyendo ictericia).

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Frecuentes: erupción cutánea, hipersensibilidad / edema angioneurótico; se ha comunicado edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe (véase Advertencias y precauciones especiales de uso). Infrecuentes: difteria, prurito, urticaria, alopecia. Raras: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, necrólisis epidérmica tóxica, pénfigo, eritema.

Se ha observado un complejo sintomático que puede incluir alguna de las siguientes reacciones: fiebre, serositis, vasculitis, mialgias/miositis, artralgia / artritis, prueba de anticuerpos antinucleares positiva, aumento de la velocidad de sedimentación globular, eosinofilia y leucocitosis. También puede producirse erupción, fototoxicidad u otras manifestaciones cutáneas.

Trastornos renales y urinarios: Infrecuentes: disfunción renal, insuficiencia renal, proteinuria. Raras: oliguria.

Trastornos del aparato reproductor: Infrecuentes: impotencia. Raras: ginecomastia.

Trastornos generales: Muy frecuentes: astenia. Frecuentes: fatiga. Infrecuentes: calambres musculares, rubor, tinitus, malestar general, fiebre.

Alteraciones en las pruebas de laboratorio: Frecuentes: hipertenosia, aumentos en la creatinina sérica.

Infrecuentes: aumentos en la urea sanguínea, hiponatremia. Raras: aumentos de las enzimas hepáticas, aumentos de la bilirrubina sérica.

SOBREDOSIFICACIÓN

Hay limitados datos disponibles sobre la sobredosis en humanos. La manifestación más notoria de sobredosis que se ha observado hasta ahora ha sido hipotensión arterial intensa, a partir de unas seis horas después de la ingestión de los comprimidos, concomitante con el bloqueo del sistema renina-angiotensina, y estupor. Los síntomas asociados a la sobredosis de inhibidores de la ECA pueden incluir shock circulatorio, trastornos electrolíticos, insuficiencia renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareos, ansiedad y tos. Se han comunicado niveles séricos de enalaprilato 100 y 200 veces superiores a los observados normalmente después de dosis terapéuticas después de la ingestión de 300 y 440 mg de enalapril respectivamente. El tratamiento recomendado de la sobredosis consiste en la administración intravenosa de suero salino normal. Si se produce hipotensión, se colocará al paciente en posición de shock. También se considerará la posibilidad de una infusión de angiotensina II y/o la administración de catecolaminas por vía intravenosa, si se dispone de estos tratamientos. Si la ingestión es reciente, se tomarán medidas dirigidas a eliminar el malesto de enalapril (p. ej., vómito, lavado gástrico, administración de absorbentes y sulfato sódico). Se puede extraer el enalaprilato de la circulación general por hemodiálisis. (Véase Advertencias y precauciones especiales de empleo, Pacientes en hemodiálisis). En caso de bradicardia resistente al tratamiento está indicada la implantación de un marcapasos. Deben vigilarse continuamente las constantes vitales, los electrolitos séricos y las concentraciones de creatinina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con el C.I.A.T. Tel.: 1722.

PRESENTACIONES

Naprilan 10 mg: Envases conteniendo: 30 y 60 comprimidos

Naprilan 20 mg: Envases conteniendo: 30 y 60 comprimidos

MANTENER FUERA DEL CALCAZO DE LOS NIÑOS

LAZAR S.A.
Blv. Artigas 1158
Tel.: 2708 8494
MONTEVIDEO

389647
P157