

Não há evidências de teratogenicidade e carcinogenicidade.

ALTERAÇÕES EM EXAMES CLÍNICOS E LABORATORIAIS

- Pode ocorrer um aumento sérico de uréia e creatinina, elevação das enzimas hepáticas e/ou bilirrubinas. Geralmente estas alterações são reversíveis com a descontinuação do tratamento.
- Hipercalcemia e hiponatremia são passíveis de ocorrência.
- Hematológicos: possível ocorrência de títulos positivos de anticorpos anti-núcleo, reduções na hemoglobina e hematócrito.

POSOLOGIA

Devido à absorção do maleato de enalapril não ser afetada pelos alimentos, a administração pode ser realizada antes, durante ou após as refeições.

Hipertensão arterial essencial: A dose usual é de 10 ou 20 mg, dependendo do grau de hipertensão, em dose única diária. Para hipertensão leve a dose inicial recomendada é de 10 mg/dia; para outros graus de hipertensão a dose inicial é de 20 mg/dia. A dose para manutenção é de 20 mg/dia em administração única diária. A dose poderá ser ajustada conforme a necessidade do paciente não excedendo 40 mg/dia.

Hipertensão renovascular: Devido a sensibilidade da pressão arterial e função renal neste grupo de pacientes, a dose inicial deve ser menor (5 mg/dia ou menos), sendo ajustada conforme a necessidade de cada paciente. Possivelmente este grupo responde a uma dose diária de 20 mg em única administração.

Hipertensão em terapia concomitante com diuréticos: O tratamento com diuréticos deverá ser descontinuado por 2 a 3 dias antes do início da terapia com maleato de enalapril. Se isso não for possível a dose inicial não deverá ultrapassar a 5 mg/dia para que se determine o efeito inicial sobre a pressão arterial. Há possibilidade da ocorrência de hipotensão sintomática logo após a dose inicial de maleato de enalapril, portanto, recomenda-se cautela nestes casos, pois estes pacientes podem estar depletados de sal ou volume.

| Posologia em Insuficiência Renal | Depuração plasmática de creatinina (mL/min.) | Dose inicial (mg/dia) |
|----------------------------------|--|---------------------------|
| Leve | Menor que 80 e maior que 30 | 5 - 10 mg |
| Moderada | Menor ou igual a 30 e maior que 10 | 2,5 - 5 mg |
| Grave (diálise*) | Menor ou igual a 10 | 2,5 mg em dia de diálise* |

* O enalaprilato é dializável. Nos dias em que o paciente não for submetido à diálise, a posologia deverá ser ajustada à resposta da pressão arterial.

Insuficiência cardíaca/diagnóstico ventricular esquerda assintomática: A dose inicial recomendada é de 2,5 mg/dia administrada sob rígida supervisão médica, para se determinar o efeito inicial sobre a pressão arterial. Caso seja necessário o tratamento da hipotensão sintomática consequente do início do tratamento da insuficiência cardíaca com maleato de enalapril, a dose deverá ser gradualmente aumentada até a dose habitual de manutenção de 20 mg/dia, em tomada única diária ou dividida em duas doses conforme a tolerabilidade do paciente. Geralmente este ajuste posológico se dá no período de 2 a 4 semanas.

A ocorrência de hipotensão após a dose inicial de maleato de enalapril, não indica que ela ocorrerá durante a terapia crônica e não contra-indica o uso prolongado do maleato de enalapril.

SUPERDOSE

A hipotensão acentuada é o sintoma mais comum na superdose, começando após 6 horas da ingestão dos comprimidos, simultaneamente com o bloqueio do sistema renina-angiotensina e estupor.

O tratamento inclui medidas usuais de suporte, sendo prioritária a correção da hipotensão. Uma expansão de volume com a infusão intravenosa de solução salina é o tratamento de escolha na restauração da pressão sanguínea. Se a ingestão for recente, deve-se induzir ao vômito. O enalaprilato pode ser removido da circulação por hemodiálise.

PACIENTES IDOSOS

Alguns pacientes idosos (acima de 60 anos) podem ser mais sensíveis aos efeitos hipotensores dos inibidores da ECA, portanto, estes devem ser administrados com cautela, para este grupo de pacientes.

Registro M.S. nº 1.0465.0392
Farm. Responsável: Dr. Marco Aurélio Limirio G. Filho - CRF-GO nº 3.524
Nº do Lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: **VIDE CARTUCHO**

Prezado Cliente:
Você acaba de receber um produto Neo Química.
Em caso de alguma dúvida quanto ao produto, lote, data de fabricação,
ligue para nosso SAC - Serviço de Atendimento ao Consumidor.



0800 97 99 900



Laboratório Neo Química Com. e Ind. Ltda.

VPR 1 - Quadra 2-A - Módulo 4 - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-020

www.neoquimica.com.br

C.N.P.J.: 29.785.870/0001-03 - Indústria Brasileira 429 - 00303 3003490 - 10/2006

maleato de enalapril



Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÕES

- Comprimido 5mg: Embalagens contendo 30 e 200* comprimidos.
 - Comprimido 10mg: Embalagens contendo 30 e 150* comprimidos.
 - Comprimido 20mg: Embalagens contendo 30 e 150* comprimidos.
- *Embalagem Hospitalar

USO ADULTO

USO ORAL

COMPOSIÇÕES

Cada comprimido de 5mg contém:
maleato de enalapril.....5mg
excipientes q.s.p.....1 comprimido
(bicarbonato de sódio, lactose, amido de milho, celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal, fosfato de cálcio dibásico e estearato de magnésio).

Cada comprimido de 10mg contém:
maleato de enalapril.....10mg
excipientes q.s.p.....1 comprimido
(bicarbonato de sódio, lactose, amido de milho, corante sicovit marrom 75 e 172, corante laca vermelho F.D.C. nº 40, celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal, fosfato de cálcio dibásico e estearato de magnésio).

Cada comprimido de 20mg contém:
maleato de enalapril.....20mg
excipientes q.s.p.....1 comprimido
(bicarbonato de sódio, lactose, amido de milho, corante laca vermelho F.D.C. nº 40, celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal, fosfato de cálcio dibásico e estearato de magnésio).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

- **Ação esperada do medicamento:** O maleato de enalapril tem ação anti-hipertensiva e vasodilatadora. O início de ação é suave e gradativo, inicia-se dentro de uma hora e seus efeitos geralmente continuam por 24 horas.

- **Cuidados de armazenamento:** Conservar em temperatura ambiente entre 15° e 30° C. Proteger da luz e umidade.

- **Prazo de validade: 24 MESES** a partir da data de fabricação contida na embalagem externa. Não use medicamento com o prazo de validade vencido; poderá ocorrer diminuição significativa do seu efeito terapêutico.

- **Gravidez e lactação:** "Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término". "Informe seu médico se está amamentando". Não é aconselhável o uso de maleato de enalapril durante a gravidez, a menos que seja considerado como necessidade vital para a mãe. Recém-nascidos de mães que administraram o maleato de enalapril, devem ser acompanhados para a verificação da ocorrência de hipotensão.

- **Cuidados de administração:** O maleato de enalapril comprimidos pode ser consumido antes, durante ou após as refeições.

- "Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento". Não associe outros anti-hipertensivos ao tratamento sem o conhecimento do seu médico.

- **Interrupção do tratamento:** "Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico".

- **Reações adversas:** "Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, tais como: dor de cabeça, tontura, zumbido, fadiga, tosse, diarreia, náuseas, dor abdominal, vômitos, insônia, nervosismo ou erupção cutânea".

- **TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS'**

- **Ingestão concomitante com outras substâncias:** Se for administrado com um diurético espaliador de potássio, a hipocalcemia induzida por este pode ser atenuada. Os fatores de risco para o desenvolvimento de hipercalcemia incluem insuficiência renal, *Diabetes mellitus*, uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio (por exemplo: espironolactona, triantreno ou amilorida), suplementos de potássio, ou substitutos do sal de cozinha contendo potássio.

- **Contra-indicações e Precauções:** Não pode ser usado por pacientes com hipersensibilidade ao maleato de enalapril ou a qualquer outro componente da fórmula e nos pacientes com história de edema angioneurótico relacionado a tratamento prévio com inibidores de enzima conversora da angiotensina (ECA). Pacientes portadores de insuficiência cardíaca e/ou renal, doença isquêmica cardíaca ou cerebrovascular devem ter rigoroso acompanhamento médico durante o tratamento.

"Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento".

- **"NÃO TOMAR MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE".**

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

O enalapril é uma pró-droga que é hidrolizada no fígado à forma diácida ativa, o enalaprilato, que é substancialmente mais potente que a pró-droga. É comercializado sob a forma de maleato de enalapril, o que possibilita uma maior absorção gastrointestinal da droga se comparada com o enalaprilato.

O enalaprilato é um inibidor específico da enzima conversora da angiotensina (ECA).

A inibição da ECA pelo enalaprilato faz com que haja inibição da conversão de angiotensina I em angiotensina II (potente vasoconstritor). Provocando, conseqüentemente, a inibição da produção de aldosterona. O metabolismo de bradicinina torna-se reduzido, pois a ECA possui estrutura semelhante a bradicininasase, podendo, então, o enalaprilato inibir esta enzima, causando assim um aumento na concentração sérica de bradicinina e de prostaglandina E₂.

O maleato de enalapril é indicado para o tratamento de todos os graus de hipertensão essencial, tratamento e prevenção da insuficiência cardíaca e na hipertensão renovascular; podendo ser administrado isoladamente, como terapia inicial, ou associado a outros anti-hipertensivos, principalmente diuréticos.

Segundo a literatura consultada, em um estudo multicêntrico duplo-cego, controlado com o placebo, sobre disfunção ventricular esquerda, foram avaliados os efeitos do maleato de enalapril em 6.797 pacientes. 2.569 pacientes com todos os graus de "tratamento" e 4.228 pacientes com disfunção assintomática do ventrículo esquerdo foram aleatoriamente selecionados para o estudo "prevenção". Os resultados combinados demonstraram a redução global do risco de ocorrência dos principais eventos isquêmicos. O maleato de enalapril preveniu significativamente o desenvolvimento da insuficiência cardíaca sintomática e reduziu o número de hospitalizações por insuficiência cardíaca. No estudo "tratamento", o maleato de enalapril, adicionado à terapêutica convencional, reduziu significativamente a taxa global de mortalidade e hospitalização por insuficiência cardíaca e melhorou a classificação funcional baseada na classificação da Associação de Saúde de Nova York. Em um estudo similar envolvendo 253 pacientes com insuficiência cardíaca grave, foram demonstradas as propriedades cardioprotetoras por meio de efeitos benéficos na sobrevida e no retardamento da progressão da insuficiência cardíaca em pacientes com disfunção cardíaca sintomática, em pacientes assintomáticos com disfunção ventricular esquerda; e na prevenção de eventos isquêmicos coronarianos em pacientes com disfunção ventricular esquerda, especificamente redução da incidência de infarto do miocárdio e de hospitalização de pacientes com *Angina pectoris* instável.

INDICAÇÕES

O maleato de enalapril é indicado nos quadros de:

Prevenção e tratamento de todos os graus de insuficiência cardíaca sintomática (aumenta a sobrevida, retarda a progressão da insuficiência cardíaca, reduz a hospitalização).

Prevenção do desenvolvimento da insuficiência cardíaca em pacientes assintomáticos com disfunção ventricular esquerda.

Hipertensão renovascular.

Todos os graus de hipertensão essencial.

Prevenção de eventos isquêmicos coronarianos em pacientes com disfunção ventricular esquerda: (reduz a incidência de infarto do miocárdio e reduz a internação por *Angina pectoris* instável).

CONTRA-INDICAÇÕES

O MALEATO DE ENALAPRIL É CONTRA-INDICADO PARA PACIENTES COM HISTÓRIA PRÉVIA DE EDEMA ANGIONEURÓTICO, SEJA HEREDITÁRIO OU IDIOPÁTICO; OU QUE POSSUAM HIPERSENSIBILIDADE A QUALQUER COMPONENTE DA FORMULAÇÃO OU MESMO A OUTROS INIBIDORES DA ECA.

PRECAUÇÕES

Hipertensão sintomática foi observada, raramente, em hipertensos sem complicações. Em pacientes hipertensos recebendo maleato de enalapril, existe maior probabilidade de ocorrer hipotensão, quando houver depleção do volume, por exemplo, devido a terapia dietética de sal, diálise, diarreia ou vômitos. Em pacientes com insuficiência cardíaca, com ou sem insuficiência renal associada, foi observada hipotensão sintomática, principalmente naqueles com graus mais avançados de insuficiência cardíaca, conforme indicado pelo uso de altas doses de diuréticos de alça, hiponatremia ou insuficiência renal. Nesses casos, a terapia deve ser iniciada sob supervisão médica e os pacientes devem ser seguidos cuidadosamente, sempre que a dose for ajustada. Considerações semelhantes podem se aplicar a pacientes com doença isquêmica cardíaca ou cerebrovascular, nos quais a queda excessiva da pressão poderia resultar em infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral (AVC). Se ocorrer hipotensão, o paciente deve ser colocado em posição supina e, se necessário, deve receber infusão intravenosa (IV) de solução salina. Uma resposta hipotensora transitória não é contra-indicada para novas doses, que podem ser dadas geralmente sem dificuldade, desde que a pressão arterial tenha aumentado após a expansão do volume. Em alguns pacientes portadores de insuficiência cardíaca, com pressão arterial normal ou baixa, decréscimos adicionais da pressão arterial sistêmica podem ocorrer com o uso de maleato de enalapril. Esse efeito é esperado e, geralmente, não é razão para a interrupção do tratamento. Se a hipotensão se tornar sintomática, a redução da dose e/ou a descontinuação do diurético e/ou do maleato de enalapril podem ser necessárias. **Insuficiência renal:** em alguns pacientes, a hipotensão decorrente do início da terapia com inibidores da ECA, pode levar a deterioração adicional da função renal. Foi relatada, nessa situação, insuficiência renal aguda usualmente reversível. Pacientes com insuficiência renal podem requerer doses reduzidas e/ou menos freqüentes de maleato de enalapril. Em alguns pacientes com estenose da artéria renal bilateral ou estenose da artéria renal de rim único, aumento dos níveis séricos de uréia e creatinina reversíveis com a interrupção da terapia, têm sido observados, isso é particularmente importante em pacientes com insuficiência renal. Alguns pacientes sem lesão renal pré-existente aparente desenvolveram aumentos geralmente discretos e transitórios da uréia e creatinina sanguíneas, quando receberam o maleato de enalapril concomitante a um diurético. Pode ser necessária a redução da dose e/ou a interrupção do diurético e ou do maleato de enalapril. **Hipersensibilidade/Edema angioneurótico:** edema angioneurótico de face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe foi relatado raramente, em pacientes tratados com inibidores da ECA, incluindo o maleato de enalapril, podendo ocorrer em qualquer momento do tratamento. Nesses casos, o maleato de enalapril deve ser imediatamente descontinuado e o paciente observado cuidadosamente até a resolução completa dos sintomas. Nos casos de edema localizado de face e lábios, geralmente ocorre a regressão do quadro sem tratamento, embora os anti-

histamínicos possam ser úteis para alívio dos sintomas. O edema angioneurótico associado a edema de laringe pode ser fatal. Quando houver envolvimento da língua, glote ou laringe, com potencial de causar obstrução das vias aéreas, devem-se administrar o tratamento adequado imediatamente, inclusive administrando adrenalina 1:1.000 por via subcutânea (0,3 a 0,5mL).

Pacientes com história de edema angioneurótico não relacionados com os inibidores da ECA podem estar sob risco maior de angioedema enquanto estiverem recebendo esses agentes. **Reações anafilatóides durante a dessensibilização com Himenoptera:** raramente, pacientes que estão recebendo inibidores da ECA durante a dessensibilização com veneno de Himenoptera sofreram reações anafilatóides com risco de vida. Essas reações foram evitadas com a suspensão temporária da terapia com o inibidor da ECA, antes de cada dessensibilização.

Pacientes submetidos à diálise: têm sido relatada a ocorrência de reações anafilatóides em pacientes submetidos à diálise com membranas de alto fluxo e tratados concomitantemente a um inibidor da ECA. Nesses pacientes deve-se considerar a utilização de outro tipo de membrana de diálise ou uma classe diferente de anti-hipertensivo.

Tosse: foi relatada tosse com o uso de inibidores da ECA. Caracteristicamente, a tosse é não-produtiva, persistente e desaparece com a descontinuação da terapia. A tosse induzida por inibidores da ECA deve ser considerada como parte do diagnóstico diferencial da tosse.

Cirurgia/Anestesia: em pacientes submetidos a cirurgias de grande porte ou sob anestesia com agentes que produzem hipotensão, o enalapril bloqueia a formação de angiotensina II, secundária à liberação de renina. Se ocorrer hipotensão e for considerada devido a esse mecanismo, ela poderá ser corrigida pela expansão do volume. Não é recomendado o uso durante a gravidez. O tratamento com maleato de enalapril deve ser suspenso logo que se confirme a gravidez, a menos que seja considerado vital para a mãe. Os inibidores da ECA podem causar morbidade e mortalidade fetal e neonatal quando administrados a mulheres no segundo ou terceiro trimestre da gravidez. A utilização de inibidores da ECA durante esse período foi associado a danos para o feto e para o recém-nascido, incluindo hipotensão, insuficiência renal, hipercalemia, e/ou hipoplasia de crânio no recém-nascido.

Ocorreu oligodrâmnio materno, presumivelmente representando redução da função renal fetal, podendo resultar em contraturas de membros, deformidades craniofaciais e desenvolvimento de pulmão hipoplásico. Se for utilizado maleato de enalapril, a paciente deverá ser devidamente informada sobre os riscos para o feto.

Esses efeitos adversos para o embrião e para o feto não parecem ter resultados da exposição intra-uterina ao inibidor da ECA, restrita ao primeiro trimestre. Em raros casos, nos quais a utilização de inibidores da ECA é considerada essencial, deve ser feita ultrassonografia seriada para se acompanhar o meio intra-aminótico. Se for detectado oligodrâmnio, deve-se descontinuar o uso, a menos que seja considerado vital para a mãe. Pacientes e médicos devem, contudo, estar cientes de que o oligodrâmnio pode aparecer somente depois que o feto sofreu danos irreversíveis. Crianças cujas mães tenham tomado enalapril devem ser acompanhadas de perto, para verificar a ocorrência de hipotensão, oligúria e hipercalemia. O enalapril que atravessa a barreira placentária, foi removido da circulação do recém-nascido por meio de diálise peritoneal, com alguns benefícios clínicos e, teoricamente, pode ser removido por exsanguinotransfusão.

Nutrízes: o enalapril e o enalaprilato são secretados no leite humano, em quantidades visíveis.

Uso pediátrico: o maleato de enalapril não foi estudado em crianças.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Pacientes tratados com um diurético tiazídico recebendo como associação maleato de enalapril podem apresentar atenuação no efeito espalhador de potássio provocado pelo diurético, mesmo já se encontrando hipocalcémico.

O uso do maleato de enalapril pode aumentar o potássio sérico, ocasionando a possibilidade de ocorrência de hipercalemia, se usado concomitantemente a diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, ou substitutos do sal de cozinha contendo potássio. Caso esta associação seja necessária, os níveis de potássio devem ser monitorados com freqüência. Os antiácidos podem reduzir a absorção dos inibidores da ECA. Se o uso em conjunto for recomendado, as doses devem ser separadas por duas horas.

Os antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs), especialmente a indometacina podem antagonizar o efeito anti-hipertensivo pela inibição da síntese de prostaglandinas renais.

O uso concomitante com sais de lítio pode aumentar a concentração sérica deste, sendo necessário uma intensa monitorização destes pacientes.

REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos colaterais mais comumente relatados em estudos são dores de cabeça e tonturas. Outros efeitos são: náuseas, fadiga e menos comumente hipotensão, síncope, diarreias, náuseas e tosse. Estes sintomas quando persistentes, merecem atenção médica.

Há possibilidade da ocorrência de reações de hipersensibilidade/edema angioneurótico da face, língua, lábios, glote e/ou laringe e extremidades.

Em pacientes de alto risco, pode ocorrer infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (vide PRECAUÇÕES), dor torácica, alterações do ritmo cardíaco, palpitações.

Podem ser desencadeadas reações adversas gastrointestinais como, estomatite, pancreatite, insuficiência hepática, vômitos, constipação, dores abdominais, dispepsia e anorexia. No sistema nervoso pode ocorrer depressão, confusão mental, insônia, nervosismo, sonolência e vertigens.

Reações adversas podem ser observadas no trato respiratório: infiltrado pulmonar, dispnéia, rinorréia, dor de garganta, rouquidão, broncoespasmo/asma.

Pode ocorrer dermatite estioliativa, diaforese, prurido, pênfigo, alopecia, urticária, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, impotência, alteração do paladar, rubor facial, zumbido, glossite, visão embaçada, hipotensão principalmente após dose inicial em pacientes hipovolêmicos ou com deficiência de sódio.

O uso de inibidores da ECA durante o 2º e 3º trimestres de gravidez tem sido associado a dano fetal neonatal e morte (vide PRECAUÇÕES).